

**Antibiotika-Blut- und -Harnspiegelbestimmungen
beim Rind
nach intramammärer Applikation**

Ulrich Pfeiffer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0025

Aus dem Institut für Hygiene und Technologie der Lebensmittel
tierischen Ursprungs
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Vorstände: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Kotter und Prof. Dr. G. Terplan

Arbeit angefertigt unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. W. Gedek

Antibiotika-Blut- und -Harnspiegelbestimmungen beim Rind
nach intramammärer Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Ulrich Pfeiffer
aus
Lindenberg

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. W. Gedek
Korreferent: Prof. Dr. K. Walser

Tag der Promotion: 18. Juli 1975



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. SCHRIFTTUM	2
A. Zur Pharmakokinetik von intrazisternal verabreichten biosynthetischen Penicil- linen sowie von Erythromycin, Chloram- phenicol und Oxytetracyclin	2
1. Ausscheidung mit der Milch	2
2. Blutserumspiegel	4
3. Harnspiegel	7
4. Inaktivierungsvorgänge	9
B. Penicillin G-Konzentrationen in Gemelk- fraktionen nach intrazisternaler bzw. intramuskulärer Verabreichung	9
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	11
A. Material	11
1. Versuchskühe	11
2. Testpräparate	11
B. Methodik	13
1. Untersuchungen im Stall	13
a) Kontrolle	13
b) Intrazisternale bzw. intramuskuläre Verabreichung	13
c) Probeentnahme	13
α) Blut	13
β) Harn	13
γ) Milch	14

	Seite
2. Untersuchungen im Labor	14
a) Nachweis von Antibiotika in Blutserum, Harn und Milch	14
α) Penicillin G	14
β) Erythromycin	17
δ) Chloramphenicol	18
δ) Oxytetracyclin	19
b) Standardabweichung und Signifi- kanz	20
C. Versuche und Versuchsergebnisse	21
1. Antibiotika-Blutserum-und-Harn- spiegel nach intrazisternaler Verabreichung in der Laktation	21
a) Penicillin G	21
b) Erythromycin	23
c) Chloramphenicol	24
d) Oxytetracyclin	25
2. Penicillin G-Blutserum- und -Harn- spiegel nach intrazisternaler Verabreichung in der Trockenzeit	27
3. Penicillin G-Konzentrationen in Gemelkfraktionen nach intramus- kulärer Verabreichung	30
IV. DISKUSSION	31
V. ZUSAMMENFASSUNG	36
VI. LITERATURVERZEICHNIS	38
TABELLEN UND ABBILDUNGEN	
LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Die Resorption von intrazisternal verabreichten Antibiotika verdient insbesondere seit der Einführung des Hemmstofftestes in die amtliche Schlacht tier- und Fleischuntersuchung auch das Interesse des Fleischhygienikers. Es stellt sich als ein erster Schritt zur Abschätzung der fleischhygienischen Bedeutung der Resorption zunächst die Frage, in welchem Umfang Antibiotika nach der Euterbehandlung resorbiert werden und wie lange nachweisbare Blut- und Harnspiegel festzustellen sind. Insbesondere die Dauer der Nachweisbarkeit von Antibiotika im Harn gibt Aufschluß darüber, wie lange Rückstände im Tierkörper zu erwarten sind.

Meine Aufgabe war es, nach intrazisternaler Verabreichung verschiedener handelsüblicher Antibiotika-Präparate beim Rind Blut- und Harnspiegelbestimmungen vorzunehmen und die Dauer der Nachweisbarkeit von Antibiotika in Blut und Harn zur Ausscheidungszeit in der Milch in Beziehung zu setzen. Nach der intrazisternalen Verabreichung von Penicillin G in der Trockenzeit sollte außerdem geprüft werden, ob in den verschiedenen Phasen der Trockenzeit mit einer unterschiedlichen Resorption des Wirkstoffes zu rechnen ist.

II. SCHRIFTTUM

A. Zur Pharmakokinetik der intrazisternal verabreichten Antibiotika Penicillin G, Erythromycin, Chloramphenicol und Oxytetracyclin

Unter Pharmakokinetik versteht man die quantitative Auseinandersetzung zwischen dem verabreichten Pharmakon und dem Organismus. Die Pharmakokinetik befaßt sich mit der Absorption, Verteilung und Elimination eines Pharmakons, also auch mit den Konzentrationsverhältnissen der Antibiotika im Eutergewebe und in der Milch. Intrazisternal verabreichte Antibiotika werden abhängig von der jeweiligen Antibiotika-Präparation in größeren oder geringerem Umfang und unterschiedlich lange mit der Milch ausgeschieden. Ein Teil des Antibiotikums gelangt in das Blut und wird dann über Harn, Galle und Faeces ausgeschieden. Im Euter und nach der Resorption spielen sich Inaktivierungsvorgänge ab (REUSSE, 1961; RASMUSSEN, 1966; BAUMGARTNER u. MÜLLER, 1966; JENNY, 1973)

1. Ausscheidung mit der Milch

Für die Ausscheidung von Antibiotika mit der Milch sind eine Reihe von Faktoren von Bedeutung. Die Antibiotika unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit und in ihrem Wirkungsmechanismus. Diese Differenzen sind von der Art des Antibiotikums und innerhalb eines Antibiotikums wieder von der Löslichkeit des Chemotherapeutikums im Blut abhängig. Je leichter wasserlöslich ein Antibiotikum ist, desto schneller wird es resorbiert und desto rascher wird es mit der Milch wieder ausgeschieden. Weiter wird die Ausscheidung durch die Menge des verabreichten Chemotherapeutikums beeinflusst.

Die Höhe der Dosierung beeinflusst die Eliminierungszeit und den Wirkstoffspiegel in der Milch. Dies gilt vor allem in erhöhtem Maße für die verschiedenen Penicillinarten, aber nicht für Erythromycin und Chloramphenicol. Die physikochemische Natur von Erythromycin und Chloramphenicol ist jedoch von der Art, daß die Rate der Drogeneliminierung nicht stark von der Dosierung oder wiederholten Anwendung berührt wird. Als dritter Faktor, der die Eliminierung des Antibiotikums beeinflusst, muß die Art und Menge des Vehikels berücksichtigt werden (SCHAI M u. CASSEBERRY, 1950;

ULLBERG et al. , 1958; THORP et al. , 1947; JACKSON u. BRYAN, 1950; FUNKE, 1961; SCHMID, 1969).

Die Verabreichung der Chemotherapeutica kann entweder in einem Träger auf wässriger, wässrig-öliger bzw. öliger Grundlage oder in Salbenform erfolgen. Einige Vehikel enthalten Aluminiummonostearat, welches selbst nicht reagiert, jedoch z.B. die Penicillin-Partikelchen umgibt und dadurch die Löslichkeit und Resorption verlangsamt. Andere Vehikel besitzen verschiedene Netzmittelzusätze, die eine bessere Verteilung ermöglichen sollen. Die wässerigen Träger können beispielsweise destilliertes Wasser, verschiedene Pufferlösungen oder Kochsalzlösungen sein. Bei öligen Vehikeln finden sowohl Mineral- wie auch Pflanzenöle Verwendung. Als Salbengrundlage von Antibiotika dienen gewöhnlich Lanolin, Bienenwachs oder Paraffin, allein oder gemischt. Über die Vor- und Nachteile der einzelnen Trägersubstanzen liegen mannigfaltige Untersuchungen verschiedener Autoren vor (SCHALM u. CASSELBERRY, 1946; SPENCER et al. , 1947; JEPSEN, 1950; JUNCHER, 1950; PILZ, 1956; ULLBERG et al. , 1958; SIMESSEN, 1959)

Für die Verteilung und darauffolgende Resorption aus dem Euter spielt die Art des angewandten Trägers eine entscheidende Rolle. Über das Volumen des Vehikels gehen die Meinungen der Autoren weit auseinander. Nach JACKSON et al. (1950) ist jedoch das Injektionsvolumen umgekehrt proportional zur Ausscheidungsdauer. Ein weiterer Faktor, der die Ausscheidung der Antibiotika beeinflusst, ist die Milchmenge und das Laktationsstadium des Versuchstieres. Bei geringen Milchmengen ist die Ausscheidung verzögert. Mit zunehmender Laktationsdauer nimmt auch die Ausscheidungszeit zu. So fanden z.B. WRIGHT u. HAROLD (1960) nach Verabreichung von 100.000 IE Penicillin G pro Viertel am Anfang der Laktation eine Ausscheidungsdauer von 24 Stunden und am Ende der Laktation von 48 Stunden. Als letzten Punkt, der die Ausscheidung der Antibiotika mit der Milch beeinflusst, muß der Grad der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Eutergewebes berücksichtigt werden. Normale und subklinisch erkrankte Euterviertel zeigen keine für die Praxis bedeutenden Unterschiede in der Ausscheidungszeit, während klinisch erkrankte Viertel eine Verzögerung der Ausscheidung bedingen (ULLBERG et al. , 1958; RASMUSSEN, 1966).

2. Blutserumspiegel

Die resorbierten Antibiotika sind im Blut relativ kurze Zeit nachweisbar und werden zum größten Teil über Harn, Galle und Faeces ausgeschieden. Ein kleiner Anteil gelangt auch in die Milch der unbehandelten Euterviertel und wird dort ausgeschieden.

Penicillin G. BLOBEL (1960) ermittelte nach Verabreichung von 100.000 IE Penicillin G in jeweils ein Euterviertel von siebzehn Tieren nach zwölf Stunden Maximalblutspiegel von 0,08 IE/ml. Nach Applikation von insgesamt 300.000 IE Penicillin G pro Kuh, jeweils 100.000 IE für drei Euterviertel, konnte er nach zwölf Stunden einen Höchstwert von 0,11 IE/ml nachweisen. Nach Verabreichung von insgesamt 900.000 IE Penicillin G, 300.000 IE für jedes von drei Vierteln konnte er nach zwölf Stunden einen Maximalspiegel von 0,6 IE/ml ermitteln. 30 Stunden p.appl. konnte er bei keinem Tier mehr Penicillin G-Rückstände nachweisen. Die Höhe der Blutserumspiegel stand in direkter Beziehung zur Anzahl der behandelten Viertel.

BROWN et al. (1961) fanden nach intrazisternaler Verabreichung von 500.000 IE Penicillin G zwei bis zwölf Stunden p.appl. Maximalwerte von 1,0 IE/ml Blutserum. Nach sechzig Stunden p.appl. konnten sie keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum mehr ermitteln. Ebenso wie bei den Untersuchungen von BLOBEL (1960) stand die Höhe der Blutserumspiegel in direkter Beziehung zur Anzahl der behandelten Viertel.

MOL et al. (1967) fanden nach intrazisternaler Verabreichung von 300.000 IE Procain-Penicillin G pro Kuh, 2 Stunden p.appl. Maximalwerte von 0,049 IE im Blutserum. Die Werte sanken nach 11 Stunden p.appl. auf 0,006 IE/ml Blutserum.

ROLLINS et al. (1970) stellten Maximalblutspiegel 2 bis 4 Stunden nach intramammärer Behandlung mit einer Dosis von 400.000 IE Procain-Penicillin G pro Kuh fest. Die Höchstwerte betrugen 0,05 IE/ml Blutserum. Nach 12 Stunden p.appl. konnten sie keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum mehr ermitteln. Die Höhe der Blutserumspiegel stand dabei ebenfalls in direkter Beziehung zur Anzahl der behandelten Viertel.

MERCER et al. (1974a) fanden nach Verabreichung von insgesamt 400.000 IE Penicillin G pro Kuh, 100.000 IE pro Viertel, 3 Stunden p.appl. Maximalblutspiegel von 0,05 IE/ml. Beim Vergleich der Blutserumkonzentrationen von Tieren mit künstlich infiziertem Euter und von Kontrolltieren beobachteten sie, daß die Blutserumspiegel der Tiere mit infiziertem Euter größtenteils höher waren als die der Kontrolltiere.

MERCER et al. (1974b) untersuchten die Blutspiegel von Kühen, die nach künstlicher *Sc. agalactiae*-Infektion mit 1.600.000 IE Procain-Penicillin G in wässriger, kolloidaler und an Aluminiummonostearat gebunden, intrazisternal behandelt wurden. Dabei konnten sie nach 0,5 Stunden p.appl. bei den wässrigen und kolloidalen Antibiotika-Suspensionen und nach 3 Stunden p.appl. bei dem an 3,6% Aluminiummonostearat gebundenen Procain-Penicillin G erste meßbare Blutserumspiegel ermitteln. Bei den mit *Sc. agalactiae* infizierten Versuchstieren war dies bei allen drei Trägerformen schon 1 Stunde p.appl. möglich. Die Maximalblutspiegel betrugen nach sechs Stunden 0,1 IE Penicillin G bei den Kontrolltieren und 0,2 IE bei den infizierten Tieren.

Erythromycin. Nach Verabreichung von 50 mg/ml Erythromycin pro Viertel wurde fünf Stunden nach der 1. Infusion ein Maximalspiegel von durchschnittlich 0,32 mcg Erythromycin ermittelt. 24 Stunden nach der dritten Infusion bzw. 48 Stunden nach der 1. Infusion lagen die Erythromycinspiegel unter der Nachweisgrenze von 0,2 mcg/ml Blutserum. Zwischen dem Verschwinden des Erythromycins aus dem Blutserum und der Milch bestand eine enge Korrelation (ABBOTT Laboratories LTD).

Tetracycline. Über die Resorption intrazisternal verabreichter Tetracycline im Blutserum berichteten SCHIPPER et al. (1952). Sie stellten fest, daß nach Verabreichung von 200 mg bzw. 400 mg Chlortetracyclin pro Euterviertel die Blutserumspiegel einen Maximalwert von 1 mcg Chlortetracyclin pro ml nicht überschreiten. KANEGIS et al. (1952), die pro Euterviertel 400 mg Chlortetracyclin infundierten, konnten zwölf Stunden p.appl. Maximalwerte von 0,9 mcg/ml Chlortetracyclin ermitteln. Nach 60 Stunden p.appl. lagen die Werte unter der Nachweisgrenze von 0,05 mcg Chlortetracyclin pro ml.

BLOBEL et al. (1960) ermittelten nach Verabreichung von 426 mg bzw. 852 mg Oxytetracyclin pro Viertel nach 12 Stunden p.appl. Maximalblutwerte von 0,1 mg

Oxytetracyclin.

36 Stunden p.appl. fanden sie keine Oxytetracyclin-Rückstände mehr im Blutserum.

GORDINI et al. (1974) konnten nach intramammärer Verabreichung von 100 mg Tetracyclin in ein Viertel keine Tetracyclin-Rückstände im Blutserum ermitteln.

Isoxazolyl - Penicilline. GEDEK u. TERPLAN (1974) berichteten über Blutspiegelbestimmungen von Isoxazolyl-Penicillinen nach intrazisternaler Verabreichung. Nach Applikation von Cloxacillin (als Benzathinsalz) in der Trockenzeit konnten sie 24 Stunden p.appl. keine Wirkstoffkonzentrationen im Blutserum ermitteln. Das Oxacillin-Trockenzeitpräparat (als Benzathin- und Natriumsalz) erbrachte dagegen 24 Stunden p.appl. einen niedrigen Wirkstoffgehalt im Blutserum. Das Oxacillin-Laktationspräparat (als Natriumsalz) konnte 4 Stunden p.appl. nachgewiesen werden. Alle 3 Präparate bedingten 48 Stunden p.appl. keine nachweisbaren Blutspiegel.

Über den Mechanismus der Resorption von intrazisternal verabreichten Antibiotika sind viele Untersuchungen angestellt worden. Um aus der Milchdrüse in das Blut zu gelangen, müssen die Antibiotika die Milch-Blut-Schranke (DIERNHOFER, 1953) überwinden. Diese Barriere wird von einem einschichtigen Plattenepithel gebildet, mit dem die Milchgänge und die Alveolen ausgestattet sind. Dieses Drüsenepithel bildet eine biologische Membran und besitzt eine Selektionsfunktion.

Der Umfang der Adsorption des Antibiotikums kann anhand der Analyse der gewonnenen Blutproben festgestellt werden. Über Penicillin liegen zahlreiche Untersuchungen vor (JASPER u. PETERSEN, 1945; WELSH, 1948; SIMESSEN, 1959; SNYDER et al., 1961; KORSBY et al., 1962; EDWARDS, 1964; HØGH u. RASMUSSEN, 1965; HAUKE, 1965; JACOBS u. PENNINGS, 1965). Über Untersuchungen mit Terramycin und Aureomycin berichteten RANDALL et al., 1953; SNYDER et al., 1961; RASMUSSEN, 1966. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß zur Passage durch das glanduläre Epithel nur die unionisierten Anteile der Antibiotika befähigt sind, während die ionisierten Anteile der Antibiotika die Euterschranke nicht zu durchdringen vermögen. Ein weiterer Faktor der für die Penetration der Antibiotika durch die Milch-Blut-Schranke von entscheidender Bedeutung ist, ist der Lipidlöslichkeitskoeffizient des betreffenden Antibiotikums. Antibiotika mit hohem Lipidlöslichkeitskoeffizienten werden schneller aus der Milchdrüse resorbiert, als Antibiotika mit niedrigem Lipidlöslichkeitskoeffizienten.

Die dritte wichtige Komponente, die die Resorption des Antibiotikas beeinflusst, ist der pH-Wert der Milch. Penicillin besitzt z.B. einen hohen Lipidlöslichkeitskoeffizienten, wird aber trotzdem nur langsam resorbiert, weil es durch den pH-Wert der Milch bedingt, fast ausschließlich in ionisierter Form vorliegt. Aus den oben erwähnten Gründen kann es nicht ausgeschlossen werden, daß einige Antibiotika einer metabolischen Umwandlung in der biologischen Membran unterzogen werden.

3. Harnspiegel

Penicillin G. Bereits 1945 berichteten WEIRETHER et al. über die Ausscheidung von Antibiotika mit dem Harn. Sie ermittelten nach intrazisternaler Verabreichung von 40.000 Oxford Einheiten Penicillin G 8 Stunden p.appl. noch 11 0.E./ml Harn und nach 25 Stunden noch 5 0.E./ml.

SCHOFIELD (1946) konnte nach intramammärer Verabreichung von 100.000 Oxford Einheiten Penicillin G sechs Stunden p.appl. noch einen Maximalwert von 8 0.E./ml Harn nachweisen.

PACKER (1948) konnte nach Verabreichung von 250.000 bzw. 300.000 Oxford Einheiten Penicillin G nach 12 Stunden p.appl. einen Maximal-Harnspiegel von 10 0.E. ermitteln.

JEPSEN (1950) fand nach Infusion von 100.000 IE Penicillin G in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung in ein normales Viertel, daß zwischen 4 und 24 % der verabreichten Dosis im Harn ausgeschieden wurden. Weiterhin behauptet er, daß in einem pathologisch veränderten Euter eine größere Inaktivierung des Penicillins stattfindet als in einer normalen Drüse.

Bei neueren Untersuchungen stellten ROLLINS et al. (1970) nach intrazisternaler Verabreichung von 100.000 IE Procain-Penicillin G pro Euterviertel Maximalspiegel von 10 IE/ml Harn nach 8 Stunden p.appl. fest. Im Ausnahmefall konnten Spuren von Penicillin G noch nach 14 Tagen p.appl. nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Harn- und Blutserumspiegel stellten sie fest, daß die Harnspiegel höher waren als die Blutserumwerte und daß Penicillin G im Harn erheblich länger nachweisbar; des weiteren untersuchten sie noch Fett, Muskulatur, Leber und Niere der Versuchstiere. Im Fett und in der Muskulatur konnten sie keine Penicillin-Rückstände feststellen. Dagegen wurden in Leber und Niere Penicillin-Konzentrationen ermittelt. Die Höhe der Gewebespiegel stand wiederum in direkter Beziehung zur Anzahl der behandelten Viertel.

Erythromycin. Nach Verabreichung von 50 mg/ml Erythromycin pro Viertel wurden Harn, Leber, Galle, Niere, Muskel und Fett untersucht. Hierbei fand man 2 Stunden nach der Infusion relativ hohe Spiegel in Harn, Leber und Galle, wogegen in der Muskulatur und im Fett keine Erythromycin-Rückstände nachgewiesen werden konnten. Die höchsten Spiegel wurden für Leber, Galle, Niere, Fett und Harn bei den Proben 6 Stunden p. appl. festgestellt. 24 Stunden p. appl. lagen die in allen Proben ermittelten Werte unter der Nachweisgrenze von 0,02 mcg/ml Erythromycin.

Tetracycline. SCHIPPER (1952) ermittelte nach intramammärer Verabreichung von 200 bzw. 400 mg Aureomycin pro Euterviertel die Harnspiegel von 10 Kühen. Die ermittelten Harnspiegel erreichten einen Maximalwert von 1,0 mcg/ml. Nach 48 Stunden konnten keine Chlortetracyclin-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Isoxazoly-Penicilline. GEDEK u. TERPLAN (1974) konnten bei der Untersuchung von Harn nach intrazisternaler Verabreichung von Isoxazoly-Penicillinen in der Trockenzeit überraschende Ergebnisse ermitteln. In den ersten 4 Tagen p. appl. waren eine Häufung negativer Befunde bzw. sehr starke Schwankungen des Wirkstoffgehaltes im Harn einzelner Kühe innerhalb kurzer Frist zu beobachten. Die Isoxazoly-Penicilline Cloxacillin und Oxacillin konnten etwa bis zu 4 Wochen p. appl. im Harn nachgewiesen werden. Nach Verabreichung eines Oxacillins-Laktationspräparates kam es zu hohen Harnspiegeln, z.B. 95 mcg/ml.

4. Inaktivierungsvorgänge

Die Antibiotika werden im Organismus in unterschiedlichem Umfange um- und abgebaut. Der durch Niere, Galle, Fäzes, Lunge und Haut unverändert ausgeschiedene Antibiotika-Anteil schwankt bei den einzelnen Antibiotika erheblich. Entsprechende Werte von 70 % bis 10 % der verabreichten Dosis wurden abgegeben (WALTER u. HEILMEYER, 1965). Die Mehrzahl der im Organismus ablaufenden Um- und Abbaureaktionen, wie Oxydation, Reduktion, Hydrolyse und Koppelungsvorgänge sind Inaktivierungsvorgänge. Die Glukuronierungsreaktion bei Chloramphenicol ist ein Beispiel für Koppelungsvorgänge. Die Inaktivierungsvorgänge verlaufen meist langsamer, als die antibakterielle Wirkung der Substanzen anhält. Vor allem bei neugeborenen und älteren Tieren sowie bei Leber- und Nierenschädigungen und bei Vorliegen von Fermentanomalien sind die Inaktivierungsvorgänge gestört.

Die Antibiotika werden zu einem größeren oder kleineren Teil an Serum- oder Gewebeseiweiß gebunden. Das Ausmaß der dadurch erfolgten Wirkungsminderung ist für jedes Antibiotikum verschieden. Außer der Natur des Hemmstoffes selbst ist für die Bindungsgröße noch die Art des Serums verantwortlich. Beispielsweise ist für Erythromycin die Bindung an Pferdeserum-Eiweiß praktisch gleich Null, während Rinderserum einen erheblichen Bindungseffekt aufzuweisen hat. Die Abbauvorgänge sind bei vielen Antibiotika noch ungeklärt. Die Metaboliten spielen aber bei vielen Vorgängen, wie Diffusion, Eliminierung, Wirkungsdauer und Toxizität eine bedeutende Rolle (WALTER u. HEILMEYER, 1965).

B. Penicillin G-Konzentrationen in Gemelkfraktionen nach intrazisternaler bzw. intramuskulärer Verabreichung

Nach intrazisternaler Verabreichung von 840 mg Chlortetracyclin pro Kuh untersuchten EDWARDS et al. (1953) nach 24, 48, 72, 96 und 120 Stunden p. appl. die Wirkstoffkonzentration des Vor-, Mittel- und Nachgemelkes. Nach 24 Stunden nahm bei allen 4 Tieren die Höhe der Chlortetracyclinspiegel in der Reihenfolge Nachgemelk, Vorgemelk und Mittelmelk ab, d. h. im Nachgemelk waren die höchsten Konzentrationen zu finden. Bei den darauffolgenden Proben nach 48, 72 und 96 Stunden waren keine gravierenden Unterschiede in den Wirkstoffkonzentrationen der einzelnen Gemelkfraktionen zu beobachten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen JACOBS und PENNINGS (1969a), die vergleichende Untersuchungen über den Antibiotika-Gehalt in Milchproben, die zur Melkzeit bzw. während der Zwischenmelkzeit gesammelt wurden, durchgeführt haben. Die zur Zeit des Melkens gewonnenen Proben setzten sich aus einigen Strahlen aus den einzelnen Vierteln zusammen (Vorgemelk). Die drei Stunden nach dem regulären Morgenmelken gewonnen Einzelgemelkstrahlen enthielten in 80 % der Fälle höhere Penicillinkonzentrationen als diejenigen Proben, die zu den normalen Melkzeiten gewonnen worden waren. Die nach 6 Stunden geprüften Gemelkfraktionen hatten demgegenüber in 90 % der Fälle niedrigere Penicillinkonzentrationen und in 97,5 % der Fälle niedrigere Penicillinspiegel als die nach 3 Stunden gewonnenen Proben.

JACOBS et al. (1969) konnten nach intrazisternaler Verabreichung von 300.000 IE/ml Procain-Penicillin G feststellen, daß im Vorgemelk und im Gesamtgemelk unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen vorhanden waren. Bei 8 Kühen zeigte sich nach Behandlung von 2 Vierteln in 89 % der Fälle, daß im Vorgemelk höhere Wirkstoffspiegel als im Gesamtgemelk vorhanden waren.

Zum gleichen Ergebnis kamen BLOBEL und BURCH (1960), die nach intramammärer Verabreichung von 426 mg Oxytetracyclin in ein Viertel im Vorgemelk nach 12 Stunden erheblich höhere Wirkstoffkonzentrationen fanden als im Gesamtgemelk. Ähnliche Ergebnisse liegen von PACKER (1948) vor, der im Vorgemelk erheblich höhere Wirkstoffkonzentrationen fand als im Gesamtgemelk. Damit übereinstimmende Ergebnisse erzielten auch TRUSSEL u. STEVENSON (1949) und SCHIPPER u. PETERSON (1952).

Die neuesten diesbezüglichen Untersuchungen stammen von KAUP (1975), der nach intrazisternaler Applikation von verschiedenen Penicillin G-haltigen und Tetracyclin-haltigen Präparaten bei 58,5 % der Anfangs- bzw. 64,5 % der Endgemelkproben im Vergleich zum Gesamtgemelk höhere Penicillin G-Konzentrationen nachwies.

Über die Penicillin G-Spiegel in Gemelkfraktionen nach intramuskulärer Verabreichung liegen meines Wissens keine Untersuchungsergebnisse vor.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material

1. Versuchskühe

Die Bestimmung der Antibiotika-Spiegel von Blutserum-, Harn- und Milchproben wurde an insgesamt 67 Kühen der Rasse Deutsches Höhenfleckvieh vorgenommen. 37 Versuchstiere befanden sich im Milchviehstall des Bauhofes in Ebersberg und 30 Tiere im Melkmaschinenstall der Staatlichen Versuchsgüterverwaltung in Grub bei München. Die Milchleistung schwankte zwischen 1 und 20 kg/Tag. Das Alter der Tiere lag zwischen 2,5 und 12 Jahren.

Für die Versuche wurden nur Tiere herangezogen, die mindestens 4 Wochen vor Versuchsbeginn nicht mehr mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln behandelt worden sind.

Die Versuchstiere wiesen keine klinischen Mastitiden auf. Sie waren eutergesund bzw. zeigten subklinische Mastitiden. Zur Überprüfung der Eutergesundheit wurden der Schalm-Mastitis-Test und die mikrobiologisch-kulturelle Untersuchung des Eutersekrets herangezogen.

2. Testpräparate

Es wurden folgende handelsüblichen Antibiotika-Präparate verabreicht:

A. Penicillin Mastitis Injektor (PFIZER)

1 ml der wässrigen Lösung enthält 3.000.000 IE Penicillin G-Natrium

B. Strepto-Penicillin 45 % (FRIESOYTHE)

1 ml der wässrigen Lösung enthält 200.000 IE Procain-Penicillin G und 250 mg Dihydrostreptomycin

C. Tardomyocel-L Suspension (BAYER)

1 ml der öligen Suspension enthält 25.000 IE NN'-Dibenzyläthylendiamin-di-Penicillin G.

25 mg Chloramphenicol und

25 mg Marbadal

D. Erytrotil (ABBOTT)

1 ml der öligen Suspension enthält
50 mg Erythromycin

E. Terramycin Suspension (PFIZER)

1 ml der wässrigen Suspension enthält
30 mg Oxytetracyclin-HCL und
10.000 IE Polymyxin B-Sulfat

F. Chloromycetin forte Injektor (PARKE DAVIS)

1 ml der wässrigen Suspension enthält
100 mg Chloramphenicol

Ferner wurden folgende Versuchspräparate in die Untersuchungen einbezogen:

G. Mastibiotic (FRIESOYTHE)

1 ml der wässrigen Suspension enthält
187 mg Procain-Penicillin G und
625 mg Neomycinbase

H. Copsin (FRIESOYTHE)

1 ml der wässrigen Suspension enthält
62,5 mg Procain-Penicillin G,
66,25 IE Polymyxin B-Sulfat und
75 mg Trimethoprim Sulfonamid

B. Methodik

1. Untersuchungen im Stall

a) Kontrolle

Vor Beginn jedes Versuches wurden die Euter klinisch und die Milch mit Hilfe des Schalm-Mastitis-Testes und eines Hemmstofftestes untersucht. Die hemmstoffbiologischen Untersuchungen der Milchproben verliefen stets negativ.

b) Intrazisternale bzw. intramuskuläre Verabreichung

Die intrazisternale Verabreichung der verschiedenen Laktationspräparate und des Trockenzeitpräparates erfolgte nach gründlicher Reinigung und Desinfektion der Zitzenhaut mit 70 %igem vergällten Alkohol. Anschließend wurde das Präparat instilliert und hochmassiert. Die intramuskuläre Injektion erfolgte ausnahmslos in die Glutaeen.

c) Probeentnahme

α) Blut

Die Blutproben wurden unter Praxisbedingungen aus der V. jugularis mittels Aderlaßkanüle gewonnen. Das Blut wurde in sterilen Zentrifugengläsern aufgefangen. Die Blutentnahme erfolgte in der Regel 6, 24, 48 und 72 Stunden nach Verabreichung des jeweiligen Präparates.

Das Serum wurde auf folgende Art gewonnen: Die Blutproben wurden nach der Gewinnung für 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad gehalten und zur Serumgewinnung für 15 Minuten bei 1300 g zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde frisch oder nach kurzzeitigem Aufbewahren bei $< -18^{\circ}\text{C}$ untersucht.

β) Harn

Die Harnproben wurden durch Auffangen von Spontanharn (Mittelstrahl) gewonnen. Die Proben wurden sofort tiefgefroren und bei $< -18^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Unmittelbar vor der Untersuchung wurden sie zur Beseitigung der bakteriellen Kontamination für 2 Minuten auf 82°C erhitzt.

γ) Milch

Die Milchproben wurden zu den normalen Melkzeiten nach gutem Durchmischen aus dem Gesamtgemelk bzw. aus dem Anfangs-, Mittel- und Endgemelk aller vier Euterviertel mit Hilfe eines Stechhebers entnommen. Die Proben wurden ebenfalls tiefgefroren und bis zur Untersuchung bei $<-18^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Um zu vermeiden, daß Antibiotika-Rückstände in den zur Gewinnung verwendeten Gefäßen bzw. Instrumenten zurückbleiben, wurden diese nach jeder Probeentnahme gründlich gewaschen, mehrmals mit Aqua dest. gespült und anschließend bei $180 - 200^{\circ}\text{C}$ sterilisiert, bevor sie wieder Verwendung fanden. Kontrollproben wiesen keine Hemmstoffe auf.

2. Untersuchungen im Labor

a) Nachweis von Antibiotika in Blutserum, Harn und Milch

α) Penicillin G

Die quantitative Bestimmung des Penicillins im Blutserum erfolgte mittels Agardiffusionsverfahren in Form des Lochtestes nach einer von GEDEK (1972) angewandten Methodik. Als Testkeim wurde *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C 935 verwendet. Dieser Nachweismethode haften zweifellos Mängel an, die jedoch die Brauchbarkeit des Testes in den vorliegenden Untersuchungen kaum beeinträchtigen. Als Nachteil muß die Eigenhemmung des Blutserums angeführt werden. Dies hat zur Folge, daß die Größe der Hemmzonen bei Konzentrationen unter $0,016 \text{ IE/ml}$ nicht mehr von den durch die antibakteriellen Serumfaktoren verursachten "Eigenhemmhöfen" unterschieden werden können. Der durch diese Eigenhemmung des Blutserums hervorgerufene Hemmhof überschreitet den Lochdurchmesser höchstens um vier Millimeter. Da in meiner Versuchsanordnung (13 mm Lochdurchmesser, kein Wachstumsvorsprung) die kleinste noch nachweisbare Penicillinkonzentration ($0,016 \text{ IE/ml}$) einen Hemmhof von $18 - 22 \text{ mm}$

bildet, spielt der Serumhemmhof als Quelle von Irrtümern eine untergeordnete Rolle.

Testkeime

Zur Vermehrung der Testkeime wurde mit einer sterilen Öse Material von Einzelkolonien von einer frischen, auf Brain Heart Infusion Agar (DIFCO) gezüchteten Kultur auf Schrägagar (Brain Heart Infusion Agar, Difco) übertragen und anschließend bei $55-60^{\circ}\text{C}$ 12 Stunden bebrütet. Nach der Bebrütung wurden die Schrägagar-Kulturen mit 0,5 ml Nährbouillon (Nutrient Broth, Difco) pro Röhrchen abgeschwemmt. Die so entstandene Keimsuspension wurde mit Hilfe einer sterilen Öse auf eine große Petri-Schale mit Brain Heart Infusion Agar (18,5 cm innerer Durchmesser) übertragen und mit einem abgeflamten Drigalski-Spatel gleichmäßig ausgestrichen. Die so beschichtete Platte wurde bei $55-60^{\circ}\text{C}$ für die Dauer von 16-24 Stunden in wasserdampfgesättigter Atmosphäre bebrütet und danach der Bakterienrasen mit 20 ml Nährbouillon (Nutrient Broth, Difco) abgeschwemmt. Die Keimsuspension wurde in mit Glasperlen gefüllte 200 ccm-Babyglasflaschen abgefüllt und mehrmals kräftig geschüttelt. Die mit dem Koch'schen Plattenverfahren ermittelte Keimzahl lag nie unter $1 \times 10^8 - 1 \times 10^{10}$ koloniebildende Einheiten pro ml Bouillon. Die so gewonnenen Keime wurden nun dem Testagar zugesetzt. Als Testagar kam Antibiotic Medium 1 (Difco), pH 6,5, zur Anwendung. Dem auf etwa 70°C abgekühlten Agar wurden die Testkeime in einer Konzentration von 5×10^5 koloniebildenden Einheiten von *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C 953 pro ml zugesetzt. Der Testagar wurde auf eine plan fixierte Glasplatte (25x25 cm) mit quadratischem Plexiglasrahmen (19 x 19 cm) ausgegossen. Die Agarschichtdicke betrug 2,2 mm. Pro Platte wurden 25 Löcher mit je 13 mm Lochdurchmesser mittels Korkbohrer ausgestanzt. Pro Agarloch wurde 0,2 ml Flüssigkeit einpipettiert.

Zur Herstellung des als Bezugssystems dienenden Standards Penicillin G-Kalium (718/70 BAYER) wurde eine Lösung m/15

Phosphatpuffer, pH 6,0 verwendet, die 10 IE/ml Penicillin G-Kalium enthält. Die Lösung wurde mit sterilem hemmstofffreiem Blutserum im Verhältnis 1:20 verdünnt. Von diesem 0,5 IE Penicillin in G-Kalium pro ml enthaltenden Blutserum wurde eine geometrische Verdünnungsreihe folgender Stufen mit hemmstofffreiem Blutserum angelegt: 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 und 1/64.

Zur Kontrolle der Schichtdicke des Testagars wurden 4 der 7 Verdünnungsstufen einer Verdünnungsreihe doppelt in entsprechende Agarlöcher einpipettiert und die Hemmhöfe dieser jeweils zwei Blutserumproben mit gleichem Penicillin G-Kalium-Gehalt gemessen. Um Penicillin G identifizieren zu können, erfolgte ein Zusatz von Penicillinase in der Weise, daß in das ausgestanzte Loch zuerst 0,05 ml einer Penicillinase-lösung, die ca. 2000 Levy-Einheiten pro ml enthielt einpipettiert wurde und dann jeweils 0,2 ml der zu untersuchenden Flüssigkeit. Die so beschichtete Platte wurde mit selbstklebender Folie (Sprint Marking Film, Art Nr. 13483) abgedeckt. Anschließend erfolgte die Bebrütung ca. 4 - 5 Stunden bei $66 - 68^{\circ}\text{C}$ in wasserdampfgesättigter Atmosphäre.

Nach der Bebrütung gelangte jede Platte mit klar begrenzten Hemmhöfen zur Auswertung. Die Auswertung läuft darauf hinaus, die Beziehung zwischen Hemmhofgröße und Penicillinkonzentration des Standards graphisch darzustellen und anschließend die Maße der von der Testflüssigkeit produzierten Hemmhöfe in diese Standardkurve (Abb. 1) zu interpolieren.

Die Beziehung zwischen der Größe des Hemmhofdurchmessers und der Konzentration der geprüften hemmstoffhaltigen Flüssigkeit ist logarithmischer Natur. Die Darstellung der Regressionsgeraden aus den Meßpunkten der Standardreihe und die Zuordnung der Hemmhofgrößen der zu untersuchenden Proben zu den entsprechenden Verdünnungsstufen erfolgte mit Hilfe eines Tischcomputers unter Verwendung eines entsprechenden Programmes. Die Umrechnung von der Verdünnungsstufe zur Konzentration der Testflüssigkeit wurde anhand einer Tabelle vorgenommen.

Die quantitative Bestimmung des Penicillins im Harn erfolgte prinzipiell nach dem gleichen oben beschriebenen Verfahren. Abweichend davon wurde als Testkeim *Sarcina lutea* (ATCC 9341) verwendet. Die Einsaatdichte betrug 5×10^6 koloniebildender Einheiten von *Sarcina lutea* (ATCC 9341) pro ml Agar. Der Standard wurde mit sterilem hemmstofffreiem Harn angesetzt. Die Abdeckung der Testagars erfolgte mit Glasplatten und darunter gelegtem Filterpapier. Die Bebrütung wurde 24 Stunden bei 32°C vorgenommen. Bei dieser Versuchsanordnung ergab sich folgende Standardkurve (Abb. 1).

Die quantitative Bestimmung der Konzentration des Penicillins in der Milch wurde im Prinzip in der gleichen Weise durchgeführt wie bei der Bestimmung des Penicillinspiegels im Blutserum. Abweichend davon wurde der Standard mit steriler hemmstofffreier Magermilch angesetzt. Bei dieser Versuchsanordnung ergab sich folgende Standardkurve (Abb. 1).

β) Erythromycin

Die quantitative Bestimmung des Erythromycins im Blutserum wurde im Prinzip in der gleichen Weise durchgeführt wie bei der Bestimmung des Penicillinspiegels im Harn. Als Testkeim wurde *Sarcina lutea* (ATCC 9341) verwendet.

Zur Herstellung des als Bezugssystems dienenden Standards "Erythromycinthiocyanate" (ABBOTT 27930) wurde eine Lösung m/10 Phosphatpuffer, pH 8,0, verwendet, die 8 mcg/ml Erythromycinthiocyanat enthielt. Diese Lösung wurde mit sterilem, hemmstofffreiem Blutserum im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Von diesem 0,8 mcg Erythromycinthiocyanat pro ml enthaltendem Blutserum wurde eine geometrische Verdünnungsreihe folgender Stufen mit hemmstofffreiem Blutserum angelegt: 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 und 1/32.

Die quantitative Bestimmung des Erythromycins im Harn erfolgte prinzipiell nach dem gleichen oben beschriebenen Verfahren. Abweichend davon wurde der Standard mit sterilem, hemmstofffreiem Harn angesetzt.

Die Bestimmung der Konzentration des Erythromycins in der Milch wurde im Prinzip in der gleichen Weise durchgeführt wie bei der Blutserum- und Harnspiegelbestimmung. Abweichend davon wurde der Standard mit steriler, hemmstofffreier Magermilch, deren pH-Wert auf 8,0 eingestellt wurde, angesetzt.

Bei diesen Versuchsanordnungen ergaben sich folgende Standardkurven (Abb. 2).

γ) Chloramphenicol

Die Bestimmung der Konzentration des Chloramphenicols im Blutserum wurde prinzipiell in der gleichen Weise durchgeführt wie die Bestimmung des Penicillinspiegels im Harn. Als Testkeim wurde *Sarcina lutea* (ATCC 9341) verwendet. Zur Herstellung des als Bezugssystems dienenden Standards Chloramphenicol (BAYER 6003/71) wurde eine Lösung m/15 Phosphatpuffer, pH 6,0 verwendet, die 1000 mcg/ml Chloramphenicol enthielt. Diese Lösung wurde mit sterilem hemmstofffreiem Blutserum im Verhältnis 1 : 20 verdünnt. Von diesem 50 mcg Chloramphenicol pro ml enthaltendem Blutserum wurde eine geometrische Verdünnungsreihe folgender Stufen mit hemmstofffreiem Blutserum angelegt:

1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 und 1/32.

Die quantitative Bestimmung des Chloramphenicols im Harn erfolgte im Prinzip nach dem gleichen Verfahren. Abweichend davon wurde der Standard mit sterilem, hemmstofffreiem Harn angesetzt.

Die quantitative Bestimmung des Chloramphenicols in der Milch erfolgte prinzipiell in der gleichen Weise wie oben beschrieben. Abweichend davon wurde der Standard mit steriler, hemmstofffreier Magermilch angesetzt.

Bei diesen Untersuchungen ergaben sich folgende Standardkurven (Abb. 3).

6) Oxytetracyclin

Die Bestimmung der Konzentration des Oxytetracyclins im Blutserum wurde im Prinzip in derselben Weise durchgeführt wie bei der Bestimmung des Penicillinspiegels im Harn. Abweichend davon wurde als Testkeim *B. cereus* var. *mycoides* (ATCC 11778) verwendet. Als Testagar kam Antibiotic Medium 2 (DIFCO), pH 5,8, zur Verwendung. Die Einsaatdichte betrug 5×10^4 koloniebildender Einheiten von *B. cereus* var. *mycoides* (ATCC 11778) pro ml Agar. Zur Herstellung des als Bezugssystems dienenden Standards wurde eine Oxytetracyclin-HCl Stammlösung die 2400 mcg Oxytetracyclin-HCl/ml enthielt, verwendet. Die Konzentrationsstufen 2,4 / 1,2 / 0,6 / 0,3 / 0,15 und 0,075 mcg/ml wurden mit sterilem hemmstofffreiem Blutserum eingestellt. Jeder der Verdünnungsstufen wurden 2 Teile 0,1 M Phosphatpuffer (pH 4,5) zugesetzt, um die endgültige geometrische Verdünnungsreihe folgender Stufen 0,8 / 0,4 / 0,2 / 0,1 / 0,05 und 0,025 mcg/ml zu erreichen. Die zu prüfenden Blutserumproben wurden ebenfalls im Verhältnis 1 : 3 mit 0,1 M Phosphatpuffer (pH 4,5) verdünnt.

Die quantitative Bestimmung des Oxytetracyclins im Harn erfolgte prinzipiell in der gleichen Weise wie oben beschrieben. Abweichend davon wurde der Standard mit sterilem hemmstofffreiem Harn angesetzt.

Die Bestimmung der Konzentration des Oxytetracyclins in der Milch wurde prinzipiell in der gleichen Weise durchgeführt wie die Bestimmung des Blutserumspiegels. Abweichend davon wurde der Standard mit steriler hemmstofffreier Magermilch angesetzt.

Bei diesen Versuchsanordnungen ergaben sich folgende Standardkurven (Abb. 4).

b) Standardabweichung und Signifikanz

Zur quantitativen Bestimmung von Penicillin G in der Milch erweist sich das Agardiffusionsverfahren in Form des Lochtests mit dem entsprechenden Testkeim als eine geeignete Methode. Bei der Kontrolle auf Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde festgestellt, daß die Standardabweichung der Hemmhofdurchmesser pro Platte sehr gering ist, wenn jeweils 25 Milchproben mit gleichem Antibiotikum-Gehalt untersucht wurden. Beispielsweise wurden für sieben Penicillin-Konzentrationsstufen zwischen 0,5 IE und 0,008 IE Standardabweichungen von 0,21 mm bis 0,27 mm errechnet bei Hemmhofgrößen von 23,2 mm bis 39,3 mm.

Zur Errechnung signifikanter Unterschiede innerhalb der Hemmhofdurchmesser wurde die Zahl 25, entsprechend 25 Milchproben pro Platte, zugrunde gelegt. Bei einer durchschnittlichen Standardabweichung von 0,24 mm liegen signifikante Unterschiede der Hemmhofgrößen dann vor, wenn die Unterschiede der einzelnen Hemmhofdurchmesser $\geq 0,7$ mm betragen.

C. Versuche und Versuchsergebnisse

1. Antibiotika-Blutserum- und -Harnspiegel nach intrazisternaler Verabreichung in der Laktation

a) Penicillin G

Zunächst wurde geprüft, in welcher Konzentration und über welchen Zeitraum gegebenenfalls Procain-Penicillin G und Penicillin G-Natrium nach intrazisternaler Verabreichung im Blutserum und Harn zu finden sind. Als erstes Präparat der biosynthetischen Penicilline wurde das Präparat B untersucht. Eine Dosis von 800.000 IE Procain-Penicillin G pro Kuh wurde verabreicht (Tabelle 1). Es wurden die Blutserum- und Harnspiegel zur Ausscheidung des Wirkstoffes in der Milch in Beziehung gesetzt.

Die Blutserumspiegel von 5 Versuchstieren wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Penicillin G lag bei den gegebenen Versuchsbedingungen bei 0,016 IE/ml Serum.

Nach 6 Stunden lagen die Maximalwerte bei 0,5 IE/ml und die Minimalwerte bei 0,3 IE/ml Penicillin G. Nach 24 Stunden schwankten die Werte ebenfalls nur geringfügig zwischen 0,03-0,1 IE/ml Penicillin G. Nach 48 Stunden und nach 72 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 8 Versuchstieren wurden am 1.-8. Tag p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Penicillin G lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 0,016 IE/ml Harn.

Der Maximalwert von 3,5 IE/ml Penicillin G wurde am 1. Tag p.appl. bei einem Tier ermittelt, während bei den übrigen Versuchstieren am 1. Tag p.appl. keine nachweisbaren Penicillin G-Rückstände zu finden waren. Die an den folgenden Tagen ermittelten Werte zeigten keine so erheblichen Unterschiede wie am 1. Tag. Der Maximalwert lag hier bei 0,2 IE/ml am 2. Tag, 0,03 IE/ml am 3. Tag und 0,05 IE/ml Penicillin G am 4. Tag p.appl. Vom 7. Tag p.appl. an konnten keine Penicillin G-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Procain-Penicillin G im Gesamtgemelk betrug 6,6 Gemelke. Die Extremwerte lagen bei 5 bzw. 8 Gemelken p.appl. Als Ausscheidungszeit wurde die Anzahl der Gemelke p.appl. festgelegt, die $\geq 0,008$ IE/ml Milch enthielten.

Als weiteres Präparat der biosynthetischen Penicilline wurde das Präparat H untersucht. Die Dosis betrug 2.000.000 IE/ml Procain-Penicillin G pro Kuh (Tabelle 2)

Die Blutserumspiegel von 3 Versuchstieren wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht. Nach 6 Stunden lagen der Maximalwert bei 0,1 IE/ml und der Minimalwert bei 0,06 IE/ml Penicillin G. Nach 24 Stunden schwankten die Werte ebenfalls nur geringfügig. Nach 48 Stunden konnten bei allen Versuchstieren noch Spuren von Penicillin G-Rückständen nachgewiesen werden. 72 Stunden p.appl. konnten keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum festgestellt werden.

Die Harnspiegel der 3 Versuchstiere wurden am 2., 4., 6., 7., 8. und 9. Tag p.appl. untersucht. Am 2. Tag konnte bei einem Tier ein Maximalwert von 0,1 IE/ml Penicillin G ermittelt werden. Die an den folgenden Tagen ermittelten Werte zeigten keine erheblichen Unterschiede. Ab dem 7. Tage p.appl. konnten keine Penicillin G-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Procain-Penicillin G im Gesamtgemelk betrug 8,0 Gemelke.

Als drittes Präparat der biosynthetischen Penicilline wurde das Präparat A untersucht. Die Dosis betrug 12.000.000 IE/ml Penicillin G-Natrium pro Kuh (Tabelle 3).

Die Blutserumspiegel von 4 Versuchstieren wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht.

Nach 6 Stunden lagen der Maximalwert bei $> 0,5$ IE/ml und die Minimalwerte bei 0,5 IE/ml Penicillin G. Nach 24 Stunden schwankten die Werte ebenfalls zwischen 0,8 - 0,1 IE/ml. Nach 48 Stunden waren keine erheblichen Unterschiede mehr festzustellen.

72 Stunden p.appl. konnte bei allen Tieren keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 4 Versuchstieren wurden vom Tage der Verabreichung bis zum 8. Tag p.appl. untersucht. Am Tage der Verabreichung wurden Maximalwerte von 45 IE/ml Penicillin G ermittelt. Die an den folgenden Tagen ermittelten Werte zeigten keine erheblichen Unterschiede.

Der Maximalwert lag hier bei 0,4 IE/ml Penicillin G am 1. Tag und 0,09 IE/ml am 2. Tag p.appl. Ab dem 3. Tag p.appl. konnten keine Penicillin G-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Als viertes Präparat der biosynthetischen Penicilline wurde das Präparat G untersucht. Die Dosis betrug 6 g Procain-Penicillin G pro Kuh (Tabelle 4).

Die Blutserumspiegel von 3 Versuchstieren wurden 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht. Nach 24 Stunden konnten einheitliche Werte von 0,05 IE/ml Penicillin G ermittelt werden. Nach 48 und 72 Stunden konnten bei allen Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Procain-Penicillin G im Gesamtgemelk betrug 7,0 Gemelke.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 5 und 6 graphisch dargestellt.

b) Erythromycin

Des weiteren wurde geprüft, in welcher Konzentration und über welchen Zeitraum gegebenenfalls Erythromycin nach intrazisternaler Verabreichung im Blutserum und Harn zu finden ist. Eine Dosis von 1,6 g Erythromycinbase (Präparat D) pro Kuh wurde verabreicht (Tabelle 5). Es wurden die Blutserum- und -Harnspiegel zur Ausscheidungszeit des Wirkstoffes in der Milch in Beziehung gesetzt.

Die Blutserumspiegel von 5 Versuchstieren wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Erythromycin lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei

0,05 mcg/ml Serum.

Nach 6 Stunden lagen die Maximalwerte bei 4,0 mcg/ml und die Minimalwerte bei 0,5 mcg/ml Erythromycin. Der Maximalwert von 0,1 mcg/ml wurde 24 Stunden p.appl. bei einem Tier ermittelt, während bei den übrigen Versuchstieren nach 24 Stunden keine Erythromycin-Rückstände im Serum zu finden waren. Nach 48 Stunden und 72 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Erythromycin-Rückstände nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 3 Versuchstieren wurden am 1 - 5 Tag p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Erythromycin lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 0,05 mcg/ml Harn.

Der Maximalwert von 0,9 mcg/ml Erythromycin wurde am 1. Tag p.appl. bei einem Tier ermittelt. Am 2. Tag konnten bei einem Tier noch Spuren von Erythromycin nachgewiesen werden, während bei den anderen Versuchstieren ab dem 2. Tag p.appl. keine Erythromycin-Rückstände mehr nachgewiesen werden konnten.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Erythromycin im Gesamtgemelk betrug 3,2 Gemelke. Die Extremwerte lagen bei 3 bzw. 4 Gemelken p.appl. Als Ausscheidungszeit wurde die Anzahl der Gemelke p.appl. festgelegt, die 0,05 mcg/ml Milch enthielten.

c) Chloramphenicol

Danach wurde geprüft, in welcher Konzentration und über welchen Zeitraum gegebenenfalls Chloramphenicol nach intrazisternaler Verabreichung im Blutserum und Harn zu finden ist. Eine Dosis von 4000 mg Chloramphenicol (Präparat F) pro Kuh wurde verabreicht. Es wurden die Blutserum- und Harnspiegel zur Ausscheidungszeit des Wirkstoffes in der Milch in Beziehung gesetzt.

Die Blutserumspiegel von 7 Versuchstieren wurden 6, 24 und 48 Stunden p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Chloramphenicol lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 3,1 mcg/ml Serum.

Nach 6 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren nur Spuren von Chloramphenicol-Rückständen nachgewiesen werden. Nach 24 und 48 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Chloramphenicol-Rückstände nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 7 Versuchstieren wurden vom Tage der Verabreichung bis zum 5. Tag p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Chloramphenicol lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 3,1 mcg/ml Harn.

Am Tage der Verabreichung wurden bei allen Versuchstieren noch Spuren von Chloramphenicol-Rückständen gefunden. Ab dem 1. Tag p.appl. konnten keine Chloramphenicol-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Chloramphenicol im Gesamtgemelk betrug 1,0 Gemelke. Als Ausscheidungszeit wurde die Anzahl der Gemelke p.appl. festgelegt, die $\geq 3,1$ mcg/ml Milch enthielten.

d) Oxytetracyclin

Schließlich wurde geprüft, in welcher Konzentration und über welchen Zeitraum gegebenenfalls Oxytetracyclin nach intrazisternaler Verabreichung im Blutserum und Harn zu finden ist. Eine Dosis von 1800 mg Oxytetracyclin (Präparat E) wurde pro Kuh verabreicht (Tabelle 7). Es wurden die Blutserum- und Harnspiegel zur Ausscheidungszeit des Wirkstoffes in der Milch in Beziehung gesetzt.

Die Blutserumspiegel von 5 Versuchstieren wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Oxytetracyclin lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei

0,3 mcg/ml Serum.

Nach 6, 24, 48 und 72 Stunden p. appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Oxytetracyclin-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurden 24 Stunden p.appl. bei allen Tieren Spuren von Oxytetracyclin festgestellt.

Die Harnspiegel von 5 Versuchstieren wurden vom Tage der Verabreichung bis zum 8. Tag p.appl. untersucht. Die sichere Erfassungsgrenze von Oxytetracyclin lag unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 0,3 mcg/ml Harn.

Am Tage der Verabreichung konnten bei keinem Versuchstier Oxytetracyclin-Rückstände nachgewiesen werden. Der Maximalwert von 4,8 mcg/ml Oxytetracyclin wurde am 1. Tag p.appl. ermittelt, während bei den übrigen Versuchstieren erhebliche Unterschiede feststellbar waren. Diese Streuung der Maximal- und Minimalwerte setzte sich bis zum 7. Tag p.appl. bei den einzelnen Versuchstieren fort. Am 8. Tag p.appl. konnten keine Oxytetracyclin-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Ausscheidungszeit von Oxytetracyclin im Gesamtmelk betrug 13,2 Gemelke. Die Extremwerte lagen bei 17 bzw. 9 Gemelken p.appl. Als Ausscheidungszeit wurde die Anzahl der Gemelke p.appl. festgelegt, die $\geq 0,3$ mcg/ml Milch enthielten.

2. Penicillin G-Blutserum- und Harnspiegel nach intrazisternaler Verabreichung in der Trockenzeit

Es wurde weiter geprüft, in welcher Konzentration und über welchen Zeitraum gegebenenfalls Penicillin G nach intrazisternaler Verabreichung im Blutserum und Harn nachgewiesen werden kann. Die sicheren Erfassungsgrenzen von Penicillin G im Blutserum und Harn lagen unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei 0,016 IE/ml Blutserum bzw. 0,016 IE/ml Harn.

5 Versuchstieren wurden durchschnittlich 1, 2 Tage nach dem letzten Melken jeweils eine Dosis von 1,5 Mega IE Penicillin G verabreicht (Tabelle 8). Danach wurden Blutserum- und Harnspiegelbestimmungen vorgenommen.

Die Blutserumspiegel wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. bestimmt.

6 Stunden p.appl. lag der Maximalspiegel bei 0,55 IE/ml und der Minimal-
spiegel bei 0,1 IE/ml Penicillin G. Nach 24 Stunden schwankten die Werte ebenfalls geringfügig zwischen 0,06 und 0,03 IE/ml Penicillin G. 48 Stunden p.appl. konnte nur eine geringfügige Streuung der Werte ermittelt werden. 72 Stunden p.appl. wurden, mit Ausnahme eines Tieres, keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum mehr nachgewiesen.

Die Harnspiegel von 3 der 5 Versuchstiere wurden am 12., 18. und 19.

Tag p.appl. bestimmt. Am 12. Tag konnte ein Maximalwert von 0,3 IE/ml gemessen werden. Am 18. und 19. Tag konnten bei allen Proben nur noch Spuren von Penicillin G-Rückständen ermittelt werden, d.h. < 0,016 IE/ml Harn.

3 Versuchstieren wurde 7 Tage nach dem letzten Melken jeweils eine Dosis von 1,5 Mega IE Penicillin G verabreicht (Tabelle 8). Auch hier wurden die Blutserum- und Harnspiegel nach 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht.

6 Stunden p.appl. wurde ein Maximalspiegel von 0,2 IE Penicillin G/ml ermittelt. Nach 24 Stunden schwankten die Werte zwischen 0,09 - 0,04 IE/ml. Nach 48 Stunden wurde eine sehr geringfügige Streuung der Werte festgestellt. 72 Stunden p.appl. konnten keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum mehr nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel der Versuchstiere wurden am 7. und 14. Tag p.appl. untersucht.

Die am 7. Tag ermittelten Werte schwankten erheblich, wobei ein Maximalwert von 0,23 IE/ml und ein Minimalwert von 0,03 IE/ml Penicillin G ermittelt werden konnte. Am 14. Tag p.appl. konnten bei den 3 Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

5 Versuchstiere wurden 15 Tage nach dem letzten Melken mit jeweils 1,5 Mega IE Penicillin G behandelt und die Blutserumspiegel 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. bestimmt.

Die nach 6 Stunden ermittelten Werte schwankten zwischen 0,08 - 0,02 IE/ml Penicillin G. Auch die nach 24 und 48 Stunden ermittelten Werte zeigten keine erheblichen Unterschiede. Der Maximalwert lag nach 24 Stunden bei 0,04 IE/ml Penicillin G und nach 48 Stunden bei 0,01 IE/ml Penicillin G. Nach 72 Stunden konnten keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 3 Versuchstieren wurden am 10. und 17. Tag p.appl. untersucht. Der Maximalwert betrug am 10. Tag p.appl. 0,5 IE/ml Penicillin G und wurde gleichzeitig bei 2 Versuchstieren ermittelt. Am 17. Tag p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände mehr nachgewiesen werden.

7 Versuchstiere wurden durchschnittlich 10,1 Tage - die Extremwerte waren 10 und 11 Tage - nach dem letzten Melken mit jeweils 1,5 Mega IE Penicillin G behandelt und nach 6, 24, 48 und 72 Stunden die Blutserumspiegel untersucht.

Nach 6 Stunden lag der Maximalwert bei 0,5 IE/ml und der Minimalwert bei 0,06 IE/ml Penicillin G. 24 Stunden p.appl. schwankten die Werte zwischen 0,09 - 0,01 IE/ml Penicillin G. Die nach 48 Stunden p.appl. ermittelten Werte zeigten keine erheblichen Unterschiede. 72 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

7 Versuchstiere wurden durchschnittlich 18,7 Tage - mit Extremwerten zwischen 20 und 17 Tagen - nach dem letzten Melken jeweils mit einer Dosis von 1,5 Mega IE Penicillin G behandelt und die Blutserumspiegel 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht.

Nach 6 Stunden lag der Maximalwert bei 0,2 IE/ml und der Minimalwert bei 0,08 IE/ml Penicillin G. 24 Stunden p.appl. schwankten die Werte geringfügig zwischen 0,1 - 0,06 IE/ml Penicillin G. Die nach 48 Stunden ermittelten Werte zeigten ebenfalls keine erheblichen Unterschiede.

72 Stunden p.appl. konnten bei allen Versuchstieren keine Penicillin G-Rückstände im Blutserum nachgewiesen werden.

Die Harnspiegel von 7 Versuchstieren wurden am 7., 10., 13., 14., 17., 20., 21., und 22. Tag p.appl. untersucht.

Am 7. Tag konnte ein Maximalwert von 0,01 IE/ml Penicillin G ermittelt werden. Die am 10., 13., 14., 17. und 20.Tag ermittelten Werte zeigten zum Teil erhebliche Unterschiede. So wurde bei einem Tier am 20. Tag noch ein Maximalwert von 0,05 IE/ml Penicillin G festgestellt. Vom 21. Tag p.appl. an konnten keine Penicillin G-Rückstände im Harn mehr nachgewiesen werden.

3 Versuchstieren wurde durchschnittlich 47,6 Tage - die Extremwerte waren 57 und 42 Tage - nach dem letzten Melken jeweils eine Dosis von 1,5 Mega IE/ml Penicillin G verabreicht und die Blutserumspiegel 6, 24, 48 und 72 Stunden p.appl. untersucht.

Die nach 6 Stunden ermittelten Werte schwankten zwischen 0,3 - 0,08 IE/ml Penicillin G. Auch die nach 24 und 48 Stunden ermittelten Werte zeigten erhebliche Unterschiede. Der Maximalwert lag nach 24 Stunden bei 0,2 IE/ Penicillin G und nach 48 Stunden bei 0,1 IE Penicillin G. Nach 72 Stunden wurde bei einem Tier ein Wert von 0,03 IE/ml Penicillin G festgestellt, während bei den übrigen Versuchstieren keine nachweisbaren Penicillin G-Rückstände im Blutserum zu finden waren.

Die Harnspiegel wurden am 7., 12., 14. und 18. Tag p.appl. untersucht.

Am 7. Tag konnte ein Maximalwert von 0,09 IE/ml Penicillin G ermittelt werden, ebenso konnte am 12. Tag ein Maximalwert von 0,02 IE/ml Penicillin G bei einem Tier festgestellt werden. Am 14. und 18. Tag konnten keine Penicillin G-Rückstände im Harn mehr nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 7 und 8 graphisch dargestellt.

3. Penicillin G-Konzentrationen in Gemelkfraktionen nach intramuskulärer Verabreichung

Beim Vergleich der Penicillin G-Konzentrationen von Gemelkfraktionen muß berücksichtigt werden, daß der Fettgehalt der Milch in den einzelnen Gemelkfraktionen stark variiert. Um vom Fettgehalt ausgehende Beeinflussungen zu erkennen, mußte geprüft werden, ob die Diffusion von Penicillin G in Anfangs-, Mittel-, End- und Gesamtgemelk mit der gleichen Intensität verläuft. Zu diesem Zweck wurden Standardreihen von Penicillin G-Kalium in diesen 4 Medien angelegt, ausgehend von 0,5 IE/ml (1. Verdünnungsstufe) bis 0,016 IE/ml Penicillin G (6. Verdünnungsstufe) in fallender geometrischer Reihe. Die in diesen 4 Medien geprüften Standardreihen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Als Gemelkfraktionen wurden Anfangs-, Mittel- und Endgemelk von allen 4 Eutervierteln untersucht (Tabelle 9) und in Beziehung zum Gesamtgemelk gesetzt. Nach intramuskulärer Verabreichung einer Dosis von jeweils 6 Mega IE Procain-Penicillin G wies die Mehrzahl der Anfangs- und Endgemelke insgesamt betrachtet höhere Penicillin G-Spiegel als die entsprechenden Mittel- und Gesamtgemelkproben auf.

Beim Vergleich aller Anfangs- und Endgemelkproben war der Penicillin G-Spiegel der Anfangsgemelke signifikant höher als der der Endgemelke. Beim anschliessenden Vergleich der Penicillin G-Spiegel von Mittel- und Gesamtgemelk konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Es ist jedoch bemerkenswert, daß bei allen Proben die Spiegel der Anfangsgemelke nie niedriger waren, als die der Mittel-, End- und Gesamtgemelke.

IV. DISKUSSION

Der Umfang der Resorption eines intrazisternal verabreichten Antibiotikums ist von verschiedenen Faktoren, wie Dosis, physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, Trägersubstanz und Hilfsstoffe abhängig (JACKSON et al. 1950, ULLBERG et al., 1958, FUNKE, 1961). Es liegen zwar Untersuchungen über Blut- und Harnspiegel nach intrazisternaler Verabreichung vor, doch wurden hierbei fast ausschließlich Präparate mit niedriger Antibiotika-Dosis verabreicht (BLOBEL, 1960, BROWN et al., 1961, ROLLINS et al., 1970, MERCER et al., 1974a).

In den letzten Jahren hat sich, insbesondere in der Bundesrepublik Deutschland, der Trend verstärkt, zur Bekämpfung der Rindermastitis Antibiotika in hoher Dosierung einzusetzen. In der Praxis werden beispielsweise Mastitispräparate mit einer Dosis von 2 - 3 Mega Penicillin G nicht selten eingesetzt. Über die Resorption dieser hohen Wirkstoffmengen, die meist in Form von wässrigen Suspensionen verabreicht werden, liegen keine entsprechenden Untersuchungen vor.

Die eigenen Ergebnisse mit den vier Penicillin G-Präparaten (A, B, G, H) zeigten einen klaren Trend. 24 Stunden nach der intrazisternalen Verabreichung konnten mit dem Agardiffusionstest quantitativ bestimmbare Penicillin G-Konzentrationen im Blutserum mit einer Ausnahme ermittelt werden. Nach 48 Stunden liessen sich quantitativ bestimmbare Konzentrationen - wiederum mit einer einzigen Ausnahme - nicht mehr nachweisen. Somit ist ein Unterschied zwischen den relativ niedrig dosierten Penicillin G-Präparaten (2 bzw. 6 g Procain-Penicillin G pro Kuh) und den hoch dosierten (8 bzw. 12 Mega IE pro Kuh) in der Eliminierungsdauer nicht gegeben. Bei den hochdosierten Präparaten kommt es insbesondere 6 Stunden p.appl. zu vergleichsweise höheren Blutserumspiegeln (0,3 bis 0,5 IE/ml). Diese Unterschiede sind dann 24 Stunden p.appl. nicht mehr so ausgeprägt. Bei Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit denen anderer Untersucher ist festzustellen, daß auch BLOBEL (1960), BROWN et al. (1961) und MERCER (1971a) in den ersten 12 Stunden p.appl. die höchsten Blutserumspiegel fanden. Selbst die von ihnen ermittelten Ausscheidungszeiten stimmen im wesentlichen mit eigenen ermittelten Werten überein. Dagegen konnten ROLLINS et al. (1970) 12 Stunden p.appl. keine Penicillin G-Konzentrationen mehr ermitteln, was auch auf unterschiedliche Nachweisverfahren zurückzuführen sein könnte.

Das Erythromycin-Präparat bedingte kurzfristig hohe Blutserumspiegel (0,5 - 4 mcg/ml). Nach 24 Stunden konnten - mit einer einzigen Ausnahme - keine nachweisbaren Erythromycin-Blutspiegel mehr ermittelt werden. Diese Ergebnisse wiesen auf eine schnelle und gute Resorption des Wirkstoffes hin. Die Herstellerfirma gibt an, daß nach intrazisternaler Verabreichung dieses Präparates nach 6 Stunden p.appl. der Maximalspiegel erreicht wird und 24 Stunden p.appl. die Werte unter den Nachweisgrenzen liegen. Diese Aussagen stimmen mit den von mir erzielten Ergebnissen völlig überein. Erythromycin gilt als eines der Antibiotika, die die sogenannte Blut-Euterschranke in beiden Richtungen gut passieren können (RASMUSSEN, 1959).

Die Ergebnisse mit Chloramphenicol müssen zurückhaltend interpretiert werden, da der hier verwendete mikrobiologische Nachweis wegen der hohen Erfassungsgrenze von 3,1 mcg/ml Blutserum letztlich unbefriedigend ist. Selbst 6 Stunden p.appl. konnten keine Blutspiegel (> 3,1 mcg/ml) ermittelt werden, obwohl eine so hohe Dosis wie 4 g Chloramphenicol pro Kuh verabreicht wurde. Chloramphenicol gilt als rasch metabolisiertes, inaktiviertes Antibiotikum bei Mensch und Tier. Die Halbwertszeit im Blutserum des Rindes beträgt nach i.v. Verabreichung etwa 3,5 Stunden und ist der des Menschen sehr ähnlich (PILLOUD, 1973). Vergleichende Untersuchungen über Blutserumwerte von Chloramphenicol nach intramammärer Applikation liegen meines Wissens nicht vor.

Die Ergebnisse mit Oxytetracyclin sind schwierig zu interpretieren. Die Frage, warum 6 Stunden p.appl. keine Rückstände ermittelt werden konnten, nach 24 Stunden aber Oxytetracyclin-Spuren im Serum gefunden wurden, könnte so beantwortet werden, daß der Wirkstoff in schwer resorbierbarer Form vorliegt, so daß nur sehr niedrige Blutspiegel zustande kamen. Maximalwerte scheinen nach 24 Stunden vorgelegen zu haben, da zu dieser Zeit in jeder Probe Oxytetracyclinspuren gefunden wurden. Die von mir erzielten Ergebnisse sind auch nur mit Einschränkung mit den von KANEGIS (1952) und BLOBEL (1960) erzielten Ergebnissen zu vergleichen, da diese Maximalblutwerte nach 12 Stunden p.appl.erzielten, jedoch auch in Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen nach 36 Stunden p.appl. keine Oxytetracyclin-Rückstände nachweisen konnten.

Bei der Analyse der Harnspiegeluntersuchungen muß festgestellt werden, daß die Abweichung der Werte innerhalb der einzelnen Versuchsgruppe - ganz im Gegensatz zu den Blutspiegeluntersuchungen - außerordentlich stark waren. Hinsichtlich der Ausscheidungsdauer zeichnet sich jedoch ein klarer Trend ab, wenn man die ermittelten Harn- und Milchspiegel vergleicht. Die maximale Ausscheidungszeit des Wirkstoffes über den Harn übersteigt nicht die maximale Verweildauer des entsprechenden Wirkstoffes in der Milch innerhalb der gegebenen Erfassungsgrenzen.

Diese Aussage gilt nicht nur für Penicillin G, sondern auch für die andern drei geprüften Antibiotika Erythromycin, Chloramphenicol und Oxytetracyclin.

Bei einem Vergleich der Blutserum- und Harnspiegelwerte nach intramam-märer Applikation der vier Penicillin G-Präparate (A, B, G, H) fällt auf, daß die in den ersten Tagen ermittelten Harnspiegel (45 - 35 IE/ml) teilweise ein Vielfaches der Serumspiegel ausmachten. Die maximale Ausscheidungszeit im Harn betrug für ein Präparat (B) 6 Tage. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von ROLLINS et al. (1970) überein, die trotz geringerer Dosierung ähnliche Werte ermitteln konnten.

Das Erythromycin-Präparat verursachte bereits am 1. Tag p.appl. hohe Harnspiegel (0,9 - 0,4 mcg/ml). 48 Stunden p.appl. konnten bis auf eine Ausnahme kein nachweisbaren Erythromycin-Harnspiegel mehr ermittelt werden. Das deutet darauf hin, daß Erythromycin schnell resorbiert und auch ausgeschieden wird. Diese Ergebnisse stimmen mit den von der Herstellerfirma angegebenen Werten völlig überein.

Über Chloramphenicol-Harnspiegelbestimmungen sind im Prinzip die gleichen Aussagen zu machen, wie sie bei der Erörterung der Chloramphenicol-Blutserumwerte dargelegt wurden. Es konnten bei allen Tieren am Tage der Applikation nur Spuren des Wirkstoffes nachgewiesen werden. Bei den an den folgenden Tagen gewonnenen Harnproben konnten keine Chloramphenicol-Rückstände festgestellt werden. Das läßt den Schluß zu, daß Chloramphenicol sehr schnell resorbiert wird. Maximal-Blutspiegel werden in etwa 2 Stunden erreicht und dann erfolgt ein allmählicher Abfall in einigen Stunden. Es besteht eine ausgesprochene Dosis-Resorptionsabhängigkeit. Die Bindung im Blut erfolgt vorzugsweise an Albumin und ist reversibel, 60 % werden an Eiweiß gebunden. Die Abgabe an das Gewebe erfolgt jedoch sehr schnell, da-

bei werden die höchsten Konzentrationen in der Leber und Niere gefunden (WALTER u. HEILMEYER, 1965; PILLOUD, 1973). Die Ausscheidung des Chloramphenicol geschieht hauptsächlich durch die Niere, zu einem Teil in aktiver, zum anderen in inaktiver bzw. gekoppelter Form. Entsprechende Untersuchungen von anderen Autoren nach intramammärer Applikation liegen meines Wissens nicht vor.

Die nach intramammärer Applikation von 400 mg Tetracyclin pro Euterviertel von SCHIPPER (1952) ermittelten Harnwerte zeigen mit den von mir ermittelten Werten keine Übereinstimmung. Vielmehr konnte ich bis zum 6. Tag im Gegensatz zu SCHIPPER (36 Stunden p.appl.) Oxytetracyclinspiegel in unterschiedlicher Höhe nachweisen. Der Grund hierfür kann auch in den unterschiedlich hohen Erfassungsgrenzen gesucht werden. Während die Erfassungsgrenze bei meinen Untersuchungen bei 0,3 mcg/ml lag, konnte SCHIPPER nur Oxytetracyclin-Rückstände bis zu 1,0 mcg/ml erfassen. Außerdem verursacht das von mir geprüfte Präparat über längere Zeit nachweisbare Milchspiegel, so daß auch unterschiedliche Vehikel zu berücksichtigen sind.

Bei den Blutspiegeluntersuchungen nach intrazisternaler Verabreichung in der Trockenzeit eines Penicillin G-Langzeitpräparates ergibt sich deutlich eine Verzögerung in der Eliminierung des Penicillins aus dem Blut gegenüber den entsprechenden Versuchen an laktierenden Kühen. Allein 20 der 29 untersuchten Kühe enthielten 48 Stunden p.appl. quantitativ bestimmbare Penicillin G-Konzentrationen. Sogar nach 72 Stunden konnten noch bei zwei Tieren Penicillin G-Spiegel bestimmt werden. Für die vergleichsweise längeren Penicillin G-Spiegel in der Trockenzeit können einmal das schwerlösliche Benzathin-Penicillin G in einem "Langzeitvehikel" und das "Nichtausmelken" des Trockenzeitpräparates verantwortlich gemacht werden. In der Trockenzeit wurden bisher - mit Ausnahme der Untersuchungen von GEDEK und TERPLAN (1974) an Isoxazolyl-Penicillinen - keine entsprechenden Versuche durchgeführt, so daß eine Gegenüberstellung der Ergebnisse nicht möglich ist. Für die Praxis relevante Unterschiede in Höhe und Dauer der Blutspiegel in den verschiedenen Phasen der Trockenzeit wurden nicht beobachtet.

Verglichen mit den Harnspiegeln nach Verabreichung von Penicillin-Präparaten in der Laktation ergibt sich bei den entsprechenden Versuchen in der Trockenzeit eine beachtlich verzögerte Ausscheidung des Penicillins mit dem Harn. Die längste beobachtete Ausscheidungszeit lag bei 20 Tagen. Andererseits

konnten bei 2 Kühen bereits am 7. Tag p.appl. nur noch Penicillin G-Spuren ermittelt werden. Die Streuung der Werte ist beachtlich, ein Befund, den auch GEDEK und TERPLAN (1974) hervorheben. Sie beobachteten insgesamt höhere und länger anhaltende Wirkstoffspiegel als bei den hier vorgelegten Untersuchungen. Dieser Unterschied findet durch Dosierungsunterschiede keine ausreichende Erklärung. Bei den eigenen Untersuchungen wurde zwar mit 1,5 Mega IE Penicillin G pro Kuh die niedrigste Dosis verabreicht. Doch war die entsprechende Dosis des Isoxazolyl-Penicillins Cloxacillin mit 2 g nur unerheblich höher.

Der letzte Abschnitt der Untersuchungen befaßt sich mit den Penicillin-Konzentrationen in den Gemelkfraktionen im Vergleich zum Gesamtgemelk. Die Tabelle 9 zeigt, daß zwischen den Wirkstoffgehalten der einzelnen Fraktionen, die von allen vier Vierteln stets zu einer Probe vereinigt wurden, und denen des Gesamtgemelkes keine signifikanten Unterschiede bestehen. Das bedeutet für die Praxis, daß bei Ausscheidungsversuchen nach parenteraler Verabreichung von Penicillin G nicht stets das Gesamtgemelk geprüft werden muß. Die Testung des Anfangsgemelkes gibt zuverlässige Informationen, was bei intrazisternaler Verabreichung nicht zutrifft (KAUP, 1975). Entsprechende Untersuchungen wurden meines Wissens von anderer Seite nicht durchgeführt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach der intrazisternalen Verabreichung von fünf antibiotikahaltigen Handelspräparaten und von zwei antibiotikahaltigen Versuchspräparaten in der Laktation wurden Antibiotika-Spiegelbestimmungen von Blutserum, Harn und Milch in verschiedenen Zeitabständen p. appl. vorgenommen. Es wurde dabei der Gehalt an Penicillin G (vier Präparate), an Erythromycin (ein Präparat), an Oxytetracyclin (ein Präparat) und an Chloramphenicol (ein Präparat) untersucht. Blutspiegeluntersuchungen erfolgten bei 32 Kühen, Harnspiegeluntersuchungen bei 31 Kühen. Bei allen Versuchskühen wurde die Ausscheidungszeit des Antibiotikums mit der Milch bestimmt. Alle Präparate bedingten mit Ausnahme eines Präparates bereits 48 Stunden p. appl. keine über der Erfassungsgrenze liegenden Antibiotika-Konzentrationen im Blut. Bei keinem der geprüften Präparate war selbst im Extremfall die Ausscheidungszeit des Wirkstoffes im Harn länger als die in der Milch.
2. Nach intrazisternaler Verabreichung eines Penicillin G-haltigen Handelspräparates in verschiedenen Phasen der Trockenzeit wurden Antibiotika-Spiegelbestimmungen im Blutserum und Harn in unterschiedlichen Zeitabständen p. appl. vorgenommen. Blutspiegelbestimmungen erfolgten bei 30 Kühen, Harnspiegelbestimmungen bei 23 Kühen. In allen Phasen der Trockenzeit konnten 48 Stunden p. appl. nachweisbare Blutserumspiegel (0,1 - 0,01 IE/ml) ermittelt werden. Nur bei zwei von 30 getesteten Kühen konnte auch nach 72 Stunden p. appl. noch ein nachweisbarer Blutspiegel ermittelt werden. Die Dauer der Nachweisbarkeit von Harnspiegeln schwankte zwischen sieben und zwanzig Tagen.
3. Nach intramuskulärer Verabreichung eines Penicillin G-haltigen Handelspräparates in einer Dosis von 6 Mega IE pro Kuh wurden die Anfangs-, Mittel-, End- und Gesamtgemelke von neun Kühen auf ihren Penicillin G-Gehalt untersucht. Hinsichtlich des antibakteriellen Wirkstoffes und der Höhe der Penicillinspiegel bestehen zwischen den einzelnen Gemelkefraktionen und dem Gesamtgemelk keine signifikanten Unterschiede, so daß bei Ausscheidungsversuchen auch das Anfangsgemelk zugrundegelegt werden kann.

V. SUMMARY

1. After intramammary administration during lactation of 5 commercially available products containing antibiotics and 2 test preparations also containing antibiotics, tests to determine the level of antibiotics in the blood serum, urine and milk were carried out at various intervals p.appl. The content of penicillin G (4 preparations), Erythromycin (1 preparation), Oxytetracyclin (1 preparation) and Chloromycetin (1 preparation) was examined. Blood level tests were carried out on 32 cows, and urine level tests on 31 cows. The excretion time of the antibiotic in the milk of all test-cows was determined. With the exception of the preparations containing Chloramphenicol and Oxytetracyclin, all the other preparations caused blood serum levels 24 hours p.appl.; whereas 48 hours p.appl. no demonstrable antibiotic concentrations could be ascertained in the case of any of the preparations, barring one. Duration of excretion of the active substance was in no case longer in the urine than in the milk.
2. After intramammary administration of a commercially available preparation containing Penicillin G at various stages of the galt period, tests to determine the level of antibiotics in the blood serum and the urine were carried out at different intervals. Blood levels tests were carried out on 30 cows urine level tests on 23 cows. At all stages of the galt period demonstrable blood serum levels (0,1 - 0,01 IE/ml) could be detected 48 hours p.appl. Only in the case of 2 of the 30 cows examined, was it possible to detect demonstrable blood serum levels even after 72 hours p.appl. Duration of evidence of urine level varied between 7 and 20 days.
3. After intramuscular administration of a commercially available preparation containing Penicillin G (dosage 6 Mega per cow), the fore-, quarter-, last- and total milk of nine cows were examined to determine the presence of Penicillin G. The different types of milk and the total milk showed no significant differences with regard to the excretion time of the antibacterial substance and the penicillin levels.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ABOTT, LABORATORIES (1966)

Erytrotil

N.D.A. 35-455 V

ALBRIGHT, J. L., TUCKEY, S. L., WOODS, G. T. (1961)

Antibiotics in milk - a review

J. Dairy Sci. 44, 779 - 807

BAUMGARTNER, H., MÜLLER, E. (1966)

Der Antibiotikumgehalt der Milch nach einer parenteralen

Behandlung des Milchtieres

Kongressbericht, Sekt. 2A, Int. Milchw. Kongress, München S. 435-440

BLOBEL, H. (1960)

Concentrations of Penicillin in milk secretions and blood
serums of cows following intramammary infusion of one or
more quarters

J. Amer. vet. med. Ass. 137, 110-113

BLOBEL, H., BURCH, C. W. (1960)

Oxytetracycline concentrations in blood serums and milk
secretions of cows following intravenous or intramammary treatment

J. Amer. vet. med. Ass. 137, 701-704

BROWN, D. C., ROLLINS, W. L., PURKO, M. (1961b)

Concentration persistence and diffusion of penicillin G in
milk and blood after intramammary infusion

Vet. Med. 56, 153-156&180

DIERNHOFER, K. (1955)

Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie

Wien. tierärztl. Mschr. 42, 775-782

EDWARDS, S. J., HASKINS, M. D. (1953)

The determination of antibiotic levels in blood and milk
following parenteral and intramammary injection

J. comp. Path. Ther. 63, 53-67

EDWARDS, S. J. (1964)

The diffusion and retention of Penicillin after injection
into the bovine udder

Vet. Rec. 76, 545-549

FUNKE, H. (1961)

The distribution of S-35 labelled Benzyl-penicillin in normal
and mastitic mammary glands of cows and goats after local and
systemic administration

Acta vet. scand. Vol. 2, Suppl. 1

GEDEK, W. (1973)

Ausscheidung von Antibiotika mit der Milch

Tierärztl. Prax. 1, 245

GEDEK, W., TERPLAN, G. (1974)

Blutspiegel- und Harnspiegel-Zeit-Kurven von Isoxazolyl-Penicillinen
nach intrazisternaler Verabreichung beim Rind

Arch. Lebensmittelhyg. 12, 271-272

GROSSMANN, A. (1964)

Über die Ausscheidung von Penicillin in Milch nach intramammärer
Applikation beim Rind unter besonderer Berücksichtigung von Dosis,
Vehikel und Melkfrequenz

Vet. Med. Diss., München

HAUKE, H. (1965)

Mitteilung über die Ausscheidungsdauer von Hemmstoffen mit der
Milch bei der intramuskulären und intrazisternalen Applikation
von Antibiotikapräparaten

Mh. Vet. Med. 20, 169-170

HØGH, P., RASMUSSEN, F. (1964)

Koncentrationer of oxytetracyklin i blodplasma og mælk
efter parenteral applikation af terramycin til køer.

Nord. Vet. Med. 16, 997.1003

HØGH, P., RASMUSSEN, F. (1965a)

Tracer dyes Food Green Nr. 4 and Food Blue No. 3 in antibiotic and chemotherapeutic preparations for intramammary application
IV. Acta vet. scand. 6, 178-192

HØGH, P., RASMUSSEN F. (1968)

Mammäre Exkretion von Penicillin nach intramammärer Applikation beim Rind
Nord. Vet.-Med. 18, 545

JACOBS, J., PENNINGS, A. (1969b)

Antibiotikarückstände in Milch von mit kurzzeitig wirkenden Mastitispräparaten behandelten Kühen (holländisch)
Tijdschr. Diergeneesk. 94, 1305-1317

JACOBS, J., KLASSENS, M., PENNINGS, A. (1971)

Einfluß der Probeentnahme auf die Ergebnisse der Antibiotika-ausscheidung durchs Euter (holländisch)
Tijdschr. Diergeneesk. 96, 715

JACKSON, W.F., BRYAN, C.S. (1950)

Penicillin milk levels in cows following intramammary administration
Vet. Med. 45, 395

JENNY, E. (1973)

Zur Pharmakologie von Mastitis-Medikamenten
Schweiz. Arch. Tierheilk. 115, 345-356

JEPSEN, A. (1950)

Penicillinterapi mod yverinfektioner. Undersøgelser over penicillinets elimination og resorption efter intramammaer applikation
Nord. Vet.-Med. 2, 447-480

JUNCHER, A.H., MAGNUSSON, I., RØMER, O. (1950)

Maling af penicillin indholdet i mælk efter intramammaere infusioner af penicillinhodige præparater
Nord. Vet.-Med. 2, 765

KANEGIS, L.A., TONELLI, G., FALK, H. (1953)

Aureomycin milk and serum concentration in dairy cows

J. Dairy Sci. 36, 152-155

KAUP, E. (1975)

Penicillin G- und Tetracyclinrückstände in Gemelkfraktionen

nach intrazisternaler Applikation beim Rind

Vet. Med. Diss., München

KLEIN, P. (1957)

Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen

Laboratoriumspraxis

Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg

KORSBY, H.O., ROSWALL, O., TYBRING, L. OVERBY, A.J. (1962)

Excretion of Leocillin and other penicillin preparations

after intramammary infusion

16. Int. Dairy Congr. Copenhagen 2, 443-448

KRAMER, J., CARTER, G.G., ARRET, B., WILNER, J., WRIGHT, W.W.,

KIRSCHBAUM, A. (1968)

Antibiotic residues in milk, dairy products and animal tissues:

Methods, reports and protocols

National Center for Antibiotics and Insulin Analysis, Food and Drug

Administration, Washington, D.C.

MERCER, H.D., GELETA, J.N., CARTER, G.G. (1974)

Absorption and excretion of penicillin G from the mastitic bovine udder

J. Amer. Vet. Ass. 164, 613-617

MERCER, H.D., GELETA, J.N., PORTEOUS, L.A., LONDON, R.J. (1974)

Excretion of Penicillin G and Dihydrostreptomycin from quarters of

cows with experimentally induced staphylococcal mastitis

Am. J. Vet. Res. 35, 1191-1196

MOL, H., BAKKER-DE KOFF, E. C. (1967)

The occurrence of antibiotic-residues in the milk of cows after intramammary infusion with Penicillin-Dihydrostreptomycin
Tijdschr. Diergeneesk. 93, 584-588

MURNANE, D. A. (1945)

A preliminary report on the treatment of clinical and subclinical streptococcal and staphylococcal infections of the bovine udder with penicillin
Aust. vet. J. 21, 82-90

PACKER, R. A. (1948)

Penicillin therapy in chronic bovine mastitis; II. Penicillin levels in the udder during treatment
Am. J. vet. Res. 9, 259-264

PILLOUD, M. (1973)

Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of Chloramphenicol in cattle and horses
Res. vet. Sci. 15, 231-238

RANDALL, W. A., DURBIN, C. G., WILNER, J., COLLINS, J. H. (1953)

Antibiotic concentrations and durations in animal tissue and body fluids
Antibiotics Ann. 421-427

RASMUSSEN, F. (1959)

Mammary excretion of benzylpenicillin, erythromycin and penethiamate hydroiodide
Acta pharmacol. et toxicol. 16, 194

RASMUSSEN, F. (1966)

Studies on the mammary excretion and absorption of drugs
Vet. Med. Diss., Copenhagen

REUSSE, U. (1961)

Über die Ausscheidung von Arzneimitteln mit der Milch und die Dauer der Ausscheidung
Dtsch. tierärztl. Wschr. 68, 183-186

ROLLINS, L.D., MERCER, H.D., CARTER, G.G., KRAMER, J., (1970)
Absorption, distribution and excretion of Penicillin and Dihydrostreptomycin in dairy cows following intramammary infusion

J. Dairy Sci. 53, 1407-1414

SCHALM, O.W., CASSELBERRY, N.H. (1946)

Treatment of Streptococcus agalactiae infection with intramammary infusions of penicillin

J. Amer. vet. med. Ass. 109, 470

SCHIPPER, I.A., PETERSEN, W.E. (1952)

Milk, blood and urine concentration of aureomycin after intramammary infusion and intravenous administration

Vet. Med. 47, 367-371

SCHIPPER, I.A., PETERSEN, W.E. (1953)

Milk, blood and urine concentrations of terramycin following intravenous, intramammary and intramuscular administration

Vet. Med. 48, 315-318

SCHMID, G. (1969)

Verweildauer und Verteilung von Benzathin-Cloxacillin im trockenstehenden Euter der Kuh

Vet. Med. Diss., München

SCHMID, G., MEYER, M., GARHAMMER, M., WALSER, K. (1973)

Untersuchung zur Behandlung subklinischer Mastitiden des Rindes mit Isoxazolyl-Penicillinen in der Trockenperiode

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 2, 24-28

SCHOFIELD, F.W. (1946)

Penicillin in the treatment of bovine mastitis

Can. J. comp. Med. 10, 82-83

SIMESEN, B. (1959)

Penicillin preparations for intramammary application

Concentration and excretion rate

Nord. Vet.-Med. 11, 523-539

- SNYDER, W.W., DRURY, A.R., WEAVER, E. (1961)
Residues in milk, blood and urine resulting from various
types of antibiotic administration
Q. Bull. Mich. St. Univ. Agric. Exp. Stn. 43, 539-555
- SPENCER, G.R., KRAFT, M.E., UNDERBERG, G.K.L. (1947)
Efficacy of intramammary infusion with penicillin and diluents
of streptococci mastitis
Am. J. vet. Res. 8, 325
- TRUSSEL, P.C., STEVENSON, W.G. (1949b)
Streptomycin concentrations in milk following insertion of
Streptomycin bougies into the bovine udder
Canad. J. comp. Med. 13, 209
- TRUSSEL, P.C., STEVENSON, W.G. (1949a)
The penicillin concentration in milk following insertion of
Penicillin bougies into the bovine udder
Canad. J. comp. Med. 13, 127
- THORP, W.S.T., UHRICK, I.J., STRALEY, E.J. (1947)
Concentrations of penicillin in the bovine mammary gland following
infusion and the penicillin tolerance of certain streptococci
Am. J. vet. Res. 8, 157
- ULLBERG, S., HANSON, E., FUNKE, H. (1958)
Distribution of penicillin in mastitis udder following intramammary
injection-An autoradiographic study
Am. J. vet. Res. 19, 84
- WRIGHT, W.W., Harold, L.C. (1960)
Antibiotic residues in milk after parenteral and oral
administration in cows
J. Am. vet. med. Ass. 137, 525
- WALTER, A.M., HEILMEYER, L. (1965)
Antibiotikafibel-Antibiotika und Chemotherapeutika
2. Aufl. Verlag Georg Thieme, Stuttgart

WEIRETHER, F. J., JASPER, D. E., PETERSEN, W. E. (1945)

Effect of infused Penicillin in the bovine mammary gland

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 59, 282-286

ZIV, G., GORDIN, S., BECHAR, G. (1974)

Mode of transfer of antibiotics from treated to nontreated
quarters in dairy cows

Am. J. vet. Res. 35, 634-647

Procain-Penicillin G-Blutserum- und Harnspiegel

nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Ausseheidungszeit Milch	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx} Std. p.appl.				Harnspiegel (IE/ml) ^{xxxx} Tage p.appl.								
					6	24	48	72	1	2	3	4	5	6	7	8	
Oleta	ca. 14	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	6	0,5	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/
Wanda	ca. 21	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	6	0,3	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/
Frenzi I	ca. 19	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	8	0,4	0,03	-	-	-	3,5	0,2	-	-	-	-	-	/
Machta	ca. 13	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	8	0,3	0,1	-	-	-	/	0,05	/	-	-	-	/	-
Tanne	ca. 12	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	5	0,4	0,1	-	-	-	/	0,03	-	0,05	/	-	-	/
Gunda	ca. 14	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	6	/	/	/	/	/	?	-	-	-	-	-	/	/
Frenzi II	ca. 5	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	7	/	/	/	/	/	/	0,03	0,03	0,05	Sp	-	-	/
Zitta	ca. 7	Suspension	Procain-Penicillin G Dihydrostreptomycinsulfat	8	/	/	/	/	/	-	Sp	Sp	-	-	Sp	-	-

^x Strepto-Penicillin 45 % (FRIESOTHE), Dosierung pro Kuh:

8.000.000 IE Procain-Penicillin G

12,56 g Dihydrostreptomycinsulfat

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

^{xx} Anzahl der Gemelke p.appl.^{xxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml^{xxxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

Tabelle 2

Procain-Penicillin G-Blutserum- und-Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Ausscheidungszeit Milch	Blutserumspiegel (IE/ml)xxx Std. p.appl.					Harnspiegel (IE/ml)xxxx Tage p.appl.				
					6	24	48	72	2	4	6	7	8	9
Schärpe	ca. 4	Suspension	Procain-Penicillin G Polymyxin-B-Sulfat Trimethoprim-Sulfonamid	8	0,06	0,02	Sp	-	0,05	Sp	/	-	/	-
Amme	ca. 9	Suspension	Procain-Penicillin G Polymyxin-B-Sulfat Trimethoprim-Sulfonamid	8	0,1	0,02	Sp	-	0,1	-	/	-	/	-
Meta	ca. 9	Suspension	Procain-Penicillin G Polymyxin-B-Sulfat Trimethoprim-Sulfonamid	8	0,1	Sp	Sp	-	0,06	-	/	-	/	-

x Copein Injektor (PRIESOTHER), Dosierung pro Kuh:

2,0 g Procain-Penicillin G

212.000 IE Polymyxin-B-Sulfat

2,0 g Trimethoprim Sulfonamid

xx Anzahl der Gemelke p.appl.

xxx Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

xxxx Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

Tabelle 3

Penicillin G-Blutserum- und Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanz	Ausscheidungszeit Milch ^{xxx} (kg)	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx} Std.p.appl.				Harnspiegel (IE/ml) ^{xxxx} Tage p.appl.								
					6	24	48	72	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8
Mabusa	ca. 9	Suspension	Penicillin G	5	0,6	0,1	Sp	-	/	/	/	-	/	-	/	-	/
Genna	ca. 16	Suspension	Penicillin G	5	>0,5	0,08	0,03	-	45	0,2	0,07	-	-	-	-	-	-
Grille	ca. 9	Suspension	Penicillin G	6	0,5	0,1	-	-	40	0,3	0,08	-	-	-	-	-	-
Gabi	ca. 11	Suspension	Penicillin G	5	0,5	0,1	Sp	-	35	0,4	Sp	-	-	-	-	-	-
Ebina	ca. 1	Suspension	Penicillin G	5	/	/	/	/	40	Sp	0,09	-	-	-	-	-	-

^x Penicillin Mastitis Injektor (PFIZER), Dosierung pro Kuh:

12.000.000 IE Penicillin G-Natrium

^{xx} Anzahl der Gemelke p.appl.

^{xxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

^{xxxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

Tabelle 4

Procain-Penicillin G-Blutserumspiegel
nach intrasisternaler Applikation

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Ausscheidungszeit Milch Tage	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx}		
					6	24	48
Elvine	ca. 8	Suspension	Procain-Penicillin G Neomycin	7	/	0,05	-
Penelope	ca. 6	Suspension	Procain-Penicillin G Neomycin	7	/	0,05	-
Meta	ca. 7	Suspension	Procain-Penicillin G Neomycin	7	/	0,05	-

X Mastibiotic Injektor (FRIESOTHE), Dosierung pro Kuh:

6 g Procain-Penicillin G

2 g Neomycinbase

xx Anzahl der Gemelke p.appl.

xxx Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar
/ = Nicht untersucht

Tabelle 5

Erythromycin-Blutserum- und Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanz	Ausscheidungszeit Milch	Blutserumspiegel (mcg/ml) ^{xxx} Std. p. appl.	Harnspiegel (mcg/ml) ^{xxxx} Tage p. appl.				
						1	2	3	4	5
					6	24	48	72		
Derra	ca. 8	Suspension	Erythromycin	3	0,6	-	-	-	0,9	-
Locke	ca. 11	Suspension	Erythromycin	3	0,6	-	-	-	0,4	-
Gunda	ca. 8	Suspension	Erythromycin	4	4,0	0,1	-	-	0,5	Sp
Mona	ca. 11	Suspension	Erythromycin	3	0,5	-	-	-	/	/
Muffl	ca. 10	Suspension	Erythromycin	3	0,5	-	-	-	/	/

^x Erytrolal-Lösung (ABBOTT), Dosierung pro Kuh:

^{xx} 1,6 g Erythromycinbase

Anzahl der Gemelke p.appl.

^{xxx} Erfassungsgrenze 0,05 mcg/ml

^{xxxx} Erfassungsgrenze 0,05 mcg/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

Tabelle 6

Chloramphenicol-Blutserum-und-Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanz	Ausscheidungszeit Milch ^{xxx}	Blutserumspiegel (mcg/ml) ^{xxx}					Harnspiegel mcg/ml) ^{xxxx}				
					6	24	48	72		1	2	3	4	5
Frenzi	ca. 9	Suspension	Chloramphenicol	1	/	-	-	/		Sp	-	-	-	-
Gunda	ca. 10	Suspension	Chloramphenicol	1	/	-	-	/		Sp	-	-	-	-
Pera	ca. 10	Suspension	Chloramphenicol	1	/	-	-	/		/	-	-	-	-
Gelli	ca. 10	Suspension	Chloramphenicol	1		-	-	/		/	-	-	-	-
Vicki	ca. 10	Suspension	Chloramphenicol	1		-	-	/		/	-	-	-	-
Orlande	ca. 3	Suspension	Chloramphenicol	1		-	-	/		Sp	-	-	-	-
Roberta	ca. 7	Suspension	Chloramphenicol	1		-	-	/		Sp	-	-	-	-

^x Chloromycetin "forte" Entersuspension (PARKE-DAVIS), Dosierung pro Kuh:

4,0 g Chloramphenicol

^{xx} Anzahl der Gemelte p. appl.

^{xxx} Erfassungsgrenze 3,1 mcg/ml

^{xxxx} Erfassungsgrenze 3,1 mcg/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

Tabelle 7

Oxytetracyclin-Blutserum- und-Harnspiegel
nach intrasisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Ausscheidungszeit Milch ^{xx}	Blutserumspiegel (mcg/ml) ^{xxx}			Harnspiegel (mcg/ml) ^{xxxx}							
					Std. p.appl.			Tage p.appl.							
					6	24	48	72	1	2	3	4	5	6	8
Tanne	ca. 9	Suspension	Oxytetracyclin Polymyxin-B-Sulfat	9	-	Sp	-	-	/	/	2,2	0,7	Sp	/	-
Vera	ca. 9	Suspension	Oxytetracyclin Polymyxin-B-Sulfat	19	-	Sp	-	-	-	1,6	/	1,4	0,8	/	0,7 -
Präse	ca. 9	Suspension	Oxytetracyclin Polymyxin-B-Sulfat	19	-	Sp	-	-	-	Sp	0,9	Sp	/	Sp	/
Burgit	ca. 6	Suspension	Oxytetracyclin Polymyxin-B-Sulfat	11	-	Sp	-	-	-	4,8	/	0,7	-	/	-
Elate	ca. 10	Suspension	Oxytetracyclin Polymyxin-B-Sulfat	15	-	Sp	-	-	-	2,4	0,4	/	-	Sp	-

^x Terramycin Suspension (pfizer), Dosierung pro Kuh:

1,8 g Oxytetracyclin

600.000 IE Polymyxin-B-Sulfat

^{xx} Anzahl der Gemelke p.appl.

^{xxx} Erfassungsgrenze 0,3 mcg/ml

^{xxxx} Erfassungsgrenze 0,3 mcg/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

Tabelle 8

Penicillin G-Blutserum- und-Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	Behandlung in der Zeckenszeit (in Tagen)xx	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Blutserumspiegel (IE/ml)xxx Std. p. appl.				Harnspiegel (IE/ml)xxxx Tage p. appl.						
				6	24	48	72	10	12	17	18	19		
Orbis	1	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,1	0,06	0,03	-	/	0,02	/	/	/	Sp	
Sonja	1	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,03	Sp	-	/	0,3	/	0,09	Sp	Sp	
Gella	2	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,1	0,03	Sp	-	/	0,05	/	Sp	/	/	
724	1	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,5	0,05	Sp	-	/	/	/	/	/	/	
730	1	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,1	0,06	0,03	0,03	/	/	/	/	/	/	
Bärbel	7	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,1	0,06	0,02	-	0,5	/	-	/	/	/	
Farina	7	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,04	0,01	-	0,4	/	-	/	/	/	
Zitta	7	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,09	0,02	-	0,5	/	-	/	/	/	

Fortsetzung (1)

Penicillin G-Blutserum- und Harnspiegel
nach intrazisternaler Applikation^x

Kuh/ Name	Behandlung in der Trockengit ^{II} (in Tagen)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx} Std. P. appl.				Harnspiegel (IE/ml) ^{xxxx} Tage p. appl.	
				6	24	48	72	7	14
Alla ^{II}	11	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,06	0,06	0,02	-	0,05	-
Agna	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,04	Sp	-	0,2	-
Fähre	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,3	0,09	0,04	-	0,06	-
Wrie	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,3	0,01	Sp	-	0,2	-
Gerda	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,3	0,01	Sp	-	0,2	-
Heda	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,5	0,09	0,04	-	0,06	-
Hilda	10	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,04	0,02	-	0,03	-
785	15	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,03	0,03	Sp	-	/	/

Penicillin G-Blutserum- und-Harnspiegel
nach intrasternaler Applikation*

Kuh/ Name	Behandlung in der Trockengeit (in Tagen)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx} Std. p. appl.				Harnspiegel (IE/ml) ^{xxxx} Tage p. appl.								
				6	24	48	72	7	10	13	14	17	20	21	22	
565	15	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,02	0,02	Sp	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/
871	15	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,08	0,04	0,01	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/
744	15	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,03	0,02	0,01	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/
862	15	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,03	0,02	0,01	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Dolfi	17	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,09	/	/	/	/	0,5	/	/	-	/	/	/	-
Grille	18	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,07	0,01	/	/	0,1	/	/	-	/	/	/	-
Inge	19	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,1	0,04	/	Sp	/	/	-	/	/	-	/	/
Mira	19	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbada	0,2	0,1	0,05	-	Sp	/	/	-	/	/	-	/	/

Tabelle 8

Fortsetzung (3)

Penicillin G-Blutserum- und-Harnspiegel

nach intrasternaler Applikation^x

Kuh / Name	Behandlung in der Trockengeit (in Tagen)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Blutserumspiegel (IE/ml) ^{xxx} Std. p. appl.				Harnspiegel (IE/ml) ^{xxxx} Tage p. appl.								
				6	24	48	72	7	10	12	13	14	17	18	20	21
Ropella	19	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,2	0,06	0,03	-	Sp	/	/	/	-	/	/	/	-
Wanda	19	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,1	0,1	0,08	-	0,01	/	/	/	-	/	/	/	-
Kinia	20	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,08	0,06	0,01	-	/	/	/	0,5	/	/	/	0,05	/
Gira	42	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,09	0,04	0,02	-	/	/	0,02	/	/	-	/	/	/
Eka	44	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,09	0,03	Sp	-	0,09	/	/	/	-	/	/	/	/
Berna	57	Suspension	Penicillin G Chloramphenicol Marbadal	0,3	0,2	0,1	0,03	Sp	/	/	/	-	/	/	/	/

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar

/ = Nicht untersucht

^x Tardomocyl-L Suspension (BAYER), Dosierung pro Kuh:1.500.000 IE N^o Dibenzyldiäthylendiamin-di-Penicillin G

1,5 g Chloramphenicol

1,5 g Marbadal

^{xx} Nach dem letzten Melken^{xxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml^{xxxx} Erfassungsgrenze 0,016 IE/ml

Tabelle 9

Penicillin G-Konzentrationen in Gemelkfraktionen
nach intramuskulärer Verabreichung

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Gemelk ^{xx}	Penicillin G-Milchspiegel (IE/ml) ^{xxx}		
					Anfangsgemelk	Mittelgemelk	Gesamtgemelk
600 I	ca. 11	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,1	0,1	0,1
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,1	0,1	0,1
				3.	0,07	0,06	0,06
				4.	Sp	Sp	Sp
602	ca. 9	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,02	0,01	0,02
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,02	0,02	0,01
				3.	Sp	Sp	Sp
				4.	-	-	-
604	ca. 8	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,3	0,2	0,3
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,1	0,08	0,1
				3.	0,02	0,01	0,02
				4.	Sp	Sp	Sp
885	ca. 8	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,1	0,1	0,1
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,1	0,1	0,09
				3.	0,08	0,07	0,06
				4.	Sp	Sp	Sp
888	ca. 9	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,5	0,4	0,5
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,06	0,04	0,04
				3.	0,02	0,02	0,02
				4.	Sp	Sp	Sp
789	ca. 7	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,5	0,4	0,4
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,3	0,2	0,3
				3.	0,05	0,04	0,04
				4.	Sp	Sp	Sp

Fortsetzung Tabelle 9

Kuh/ Name	tägliche Milchleistung (kg)	Arzneiform	Antibakteriell wirksame Substanzen	Gemerk	Penicillin G-Milchspiegel (IE/ml) ^{xxx}		
					Anfangsgemerk	Mittelgemerk	Gesamtgemerk
780	ca. 10	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,04	0,03	0,03
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,02	0,01	0,02
				3.	0,01	Sp	0,01
				4.	Sp	Sp	Sp
744	ca. 9	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,06	0,05	0,05
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,05	0,04	0,05
				3.	0,03	0,01	0,03
				4.	Sp	Sp	Sp
660	ca. 10	Suspension	Procain-Penicillin G	1.	0,1	0,08	0,08
			Dihydrostreptomycinsulfat	2.	0,05	0,04	0,05
				3.	0,05	Sp	Sp
				4.	-	-	-

x Strepto-Penicillin 45 % (FRIEBOYTHE), Dosierung pro Kuh:

6.000.000 IE Procain-Penicillin G

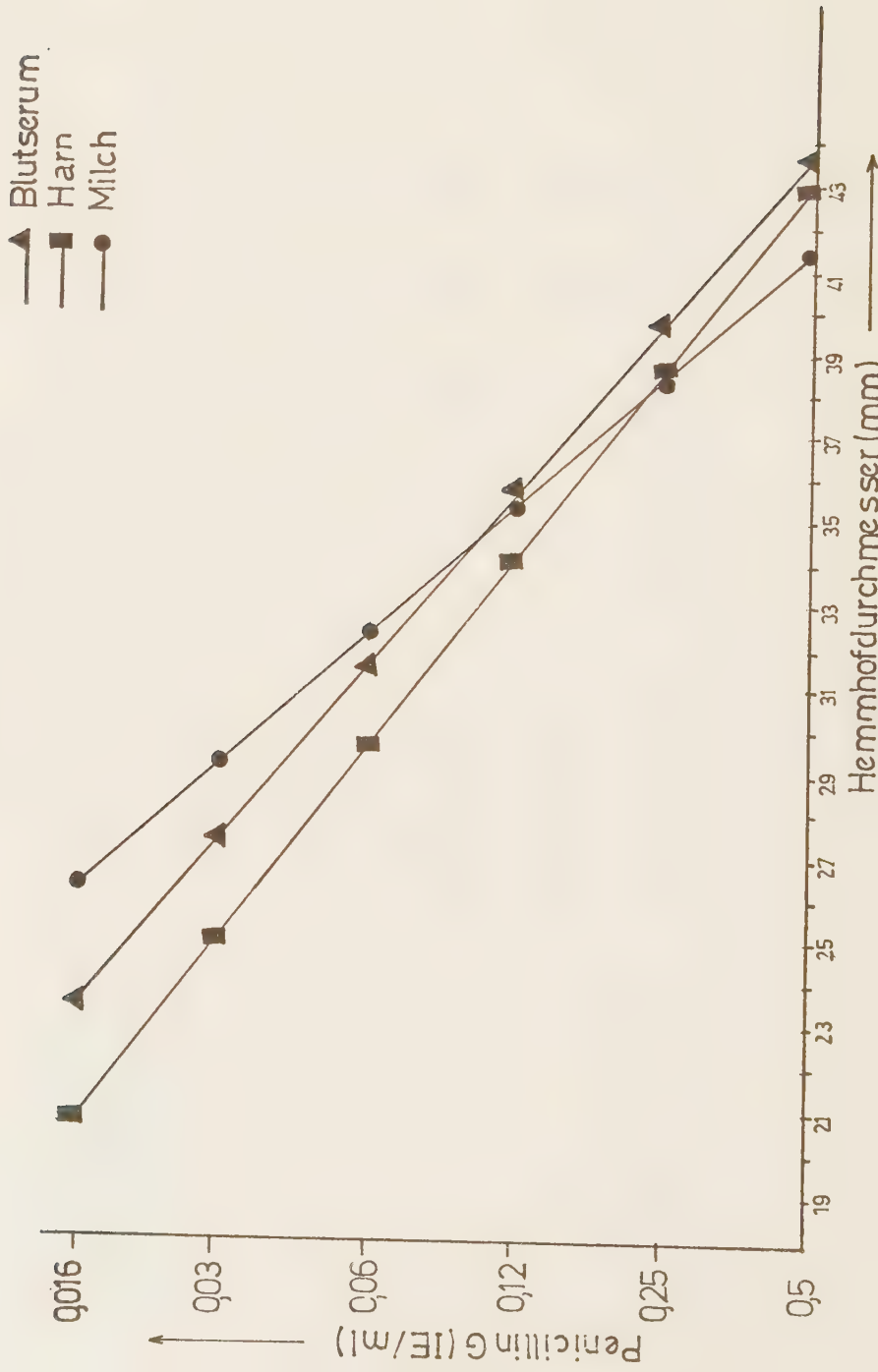
9,42 g Dihydrostreptomycinsulfat

xx Gemelke p.appl.

xxx Erfassungsgrenze = 0,008 IE/ml

Sp = Spuren

- = Keine antibakterielle Aktivität nachweisbar



- ▲ Blutserum
- Harn
- Milch

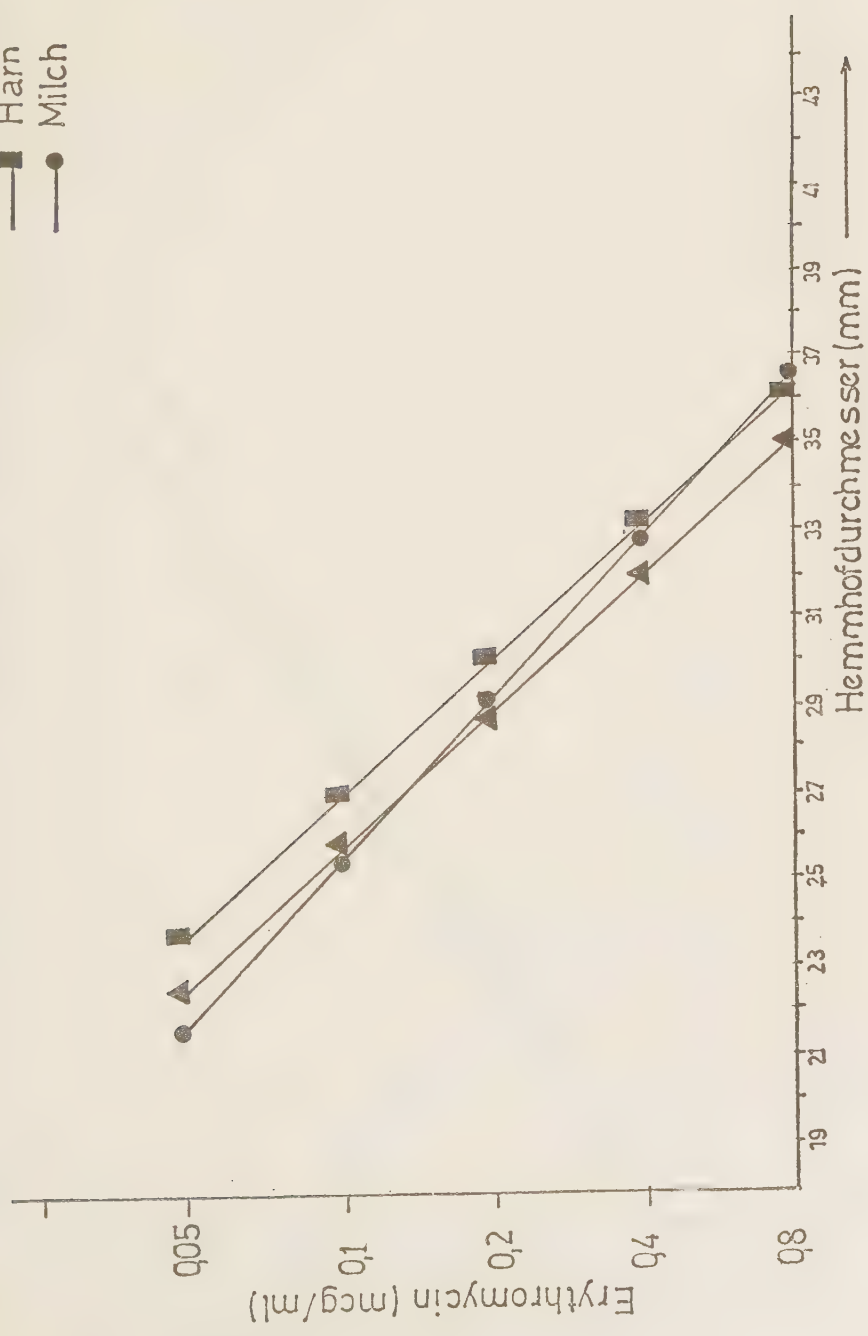


Abb. 3



Abb. 4

▲ Blutserum
■ Harn
● Milch

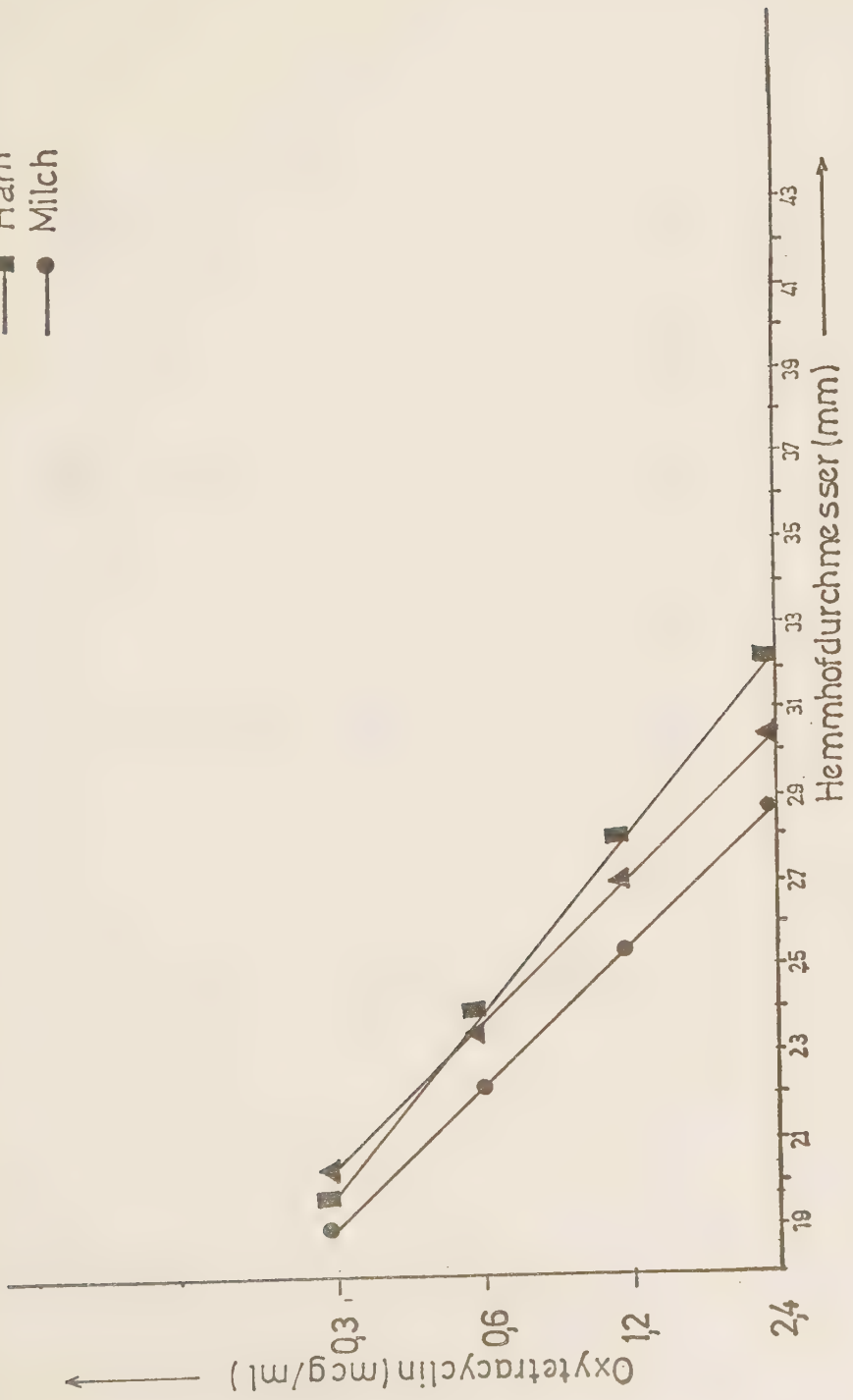


Abb 5

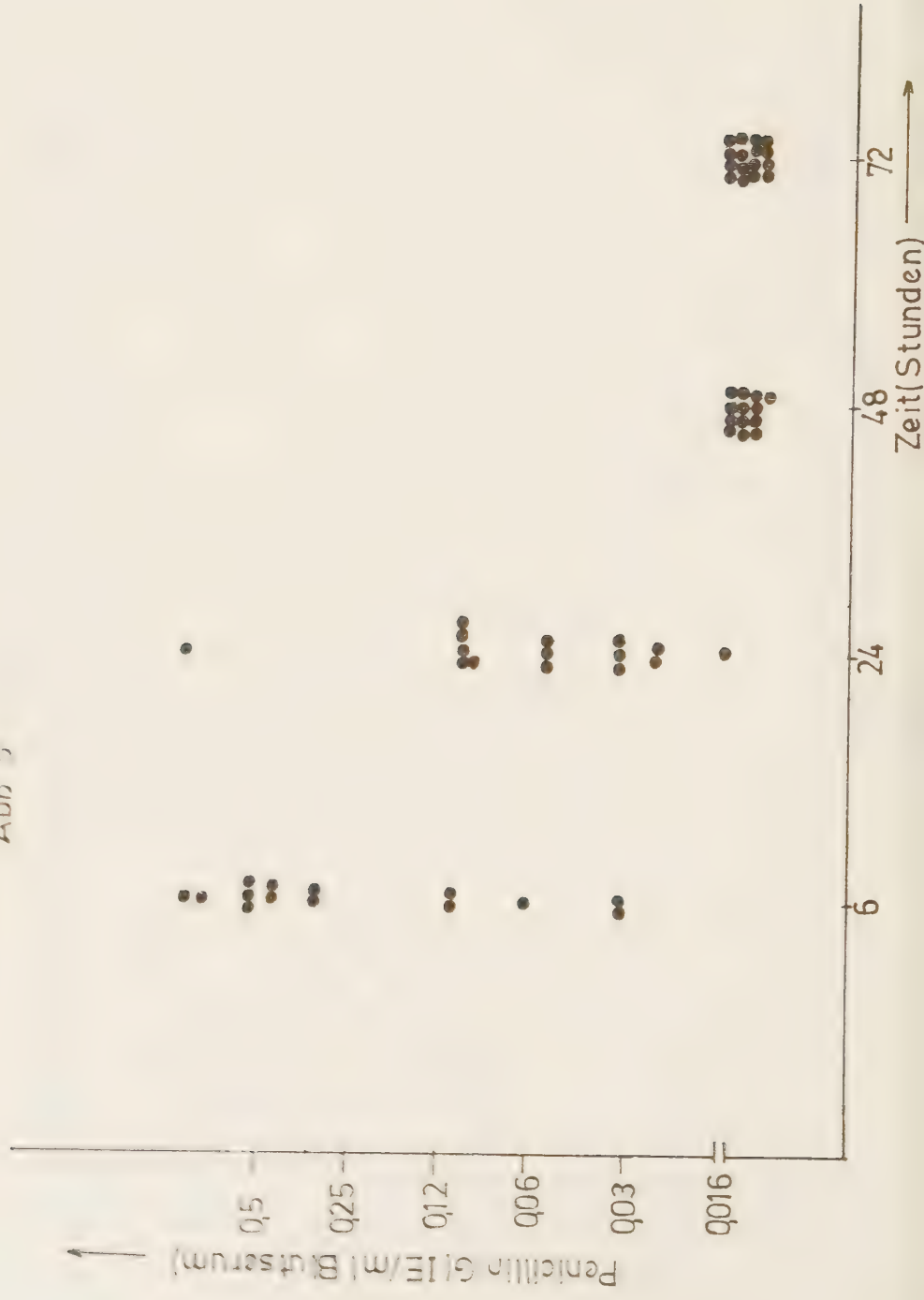
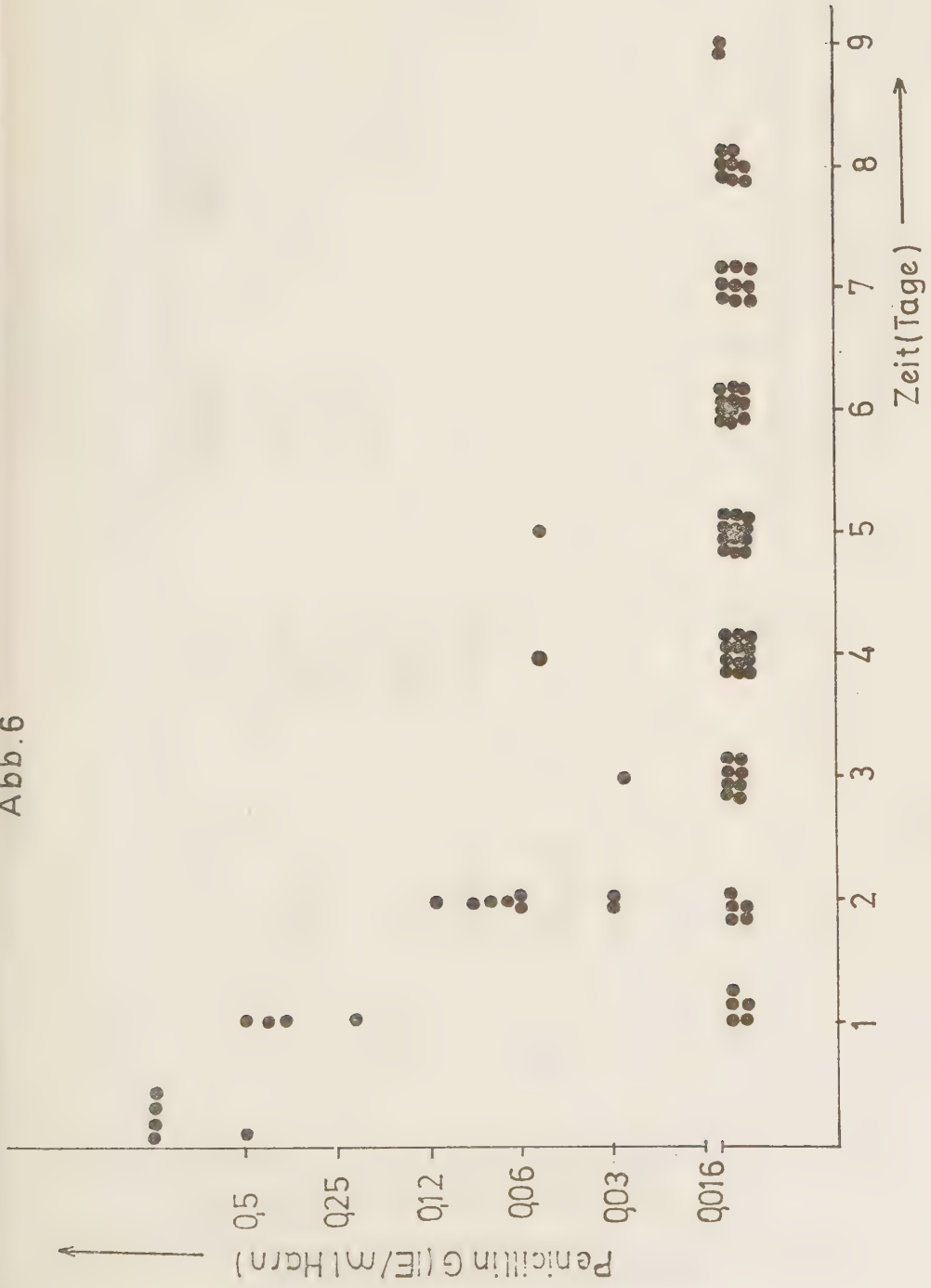


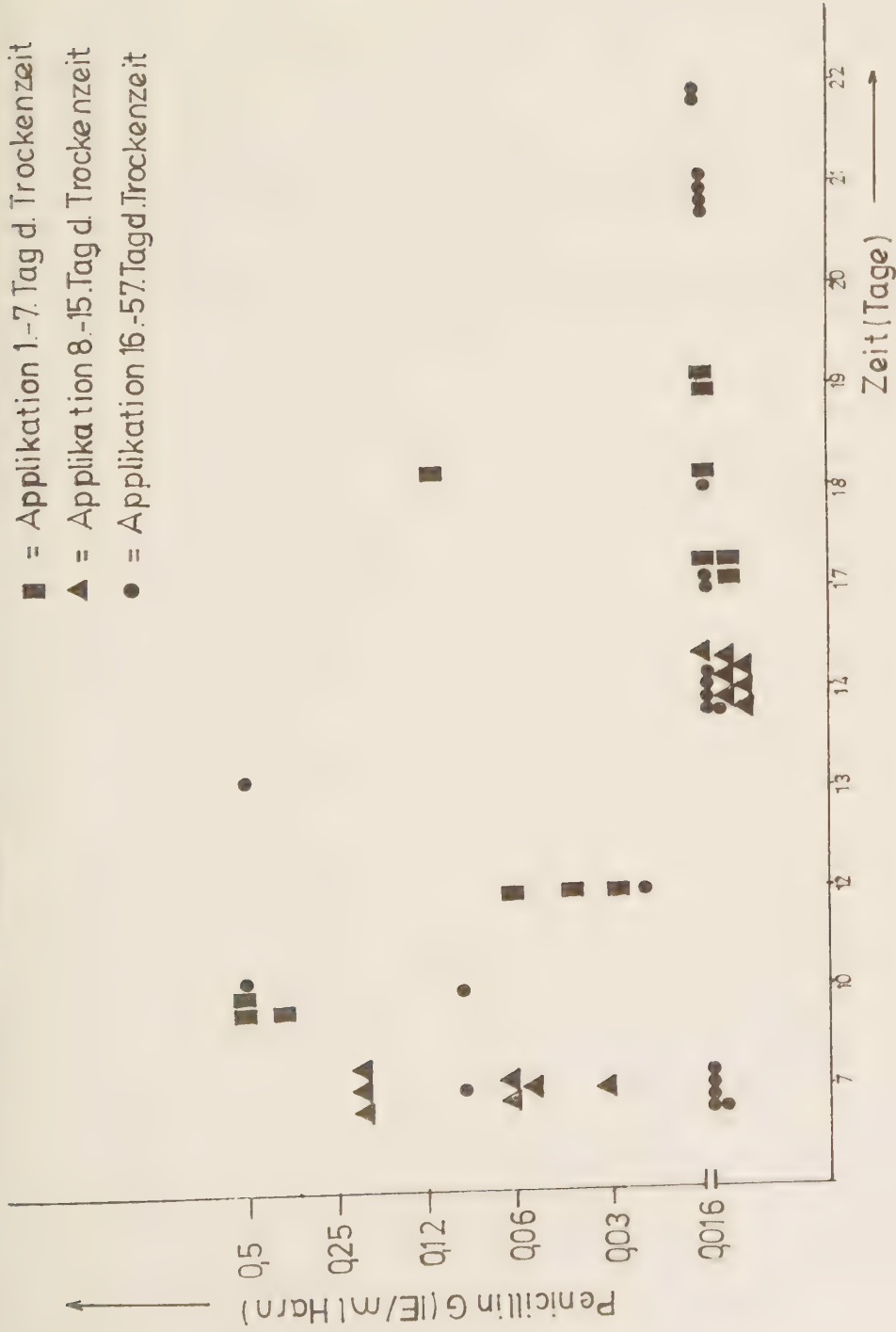
Abb. 6



■ = Applikation 1.-7. Tag d. Trockenzeit
 ▲ = Applikation 8.-15. Tag d. Trockenzeit
 ● = Applikation 16.-57. Tag d. Trockenzeit

Penicillin G (IE/ml Harn)

Zeit (Tage)



Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. G. Terplan für die Überlassung des Themas und für die freundliche Förderung meiner Arbeit aufrichtig zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Gedek für die wertvollen Ratschläge und seine stets freundlich gewährte Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 28. Dezember 1946 wurde ich als erstes Kind des Studienrates Erwin Pfeiffer und seiner Ehefrau Ruth Pfeiffer geb. Ksinsik in Lindenberg im Allgäu geboren.

Ab Herbst 1953 besuchte ich bis einschließlich 1956 die Volksschule in Weiler im Allgäu. Danach wechselte ich auf das Gymnasium in Lindenberg im Allgäu über, an dem ich im Juni 1967 mein Abitur ablegte.

Im Winter 1967 begann ich an der Universität München das Studium der Tiermedizin, das ich im März 1973 mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Bestallung als Tierarzt erhielt ich am 17. April 1973.

Seit Oktober 1973 bin ich mit der Anfertigung meiner Dissertation beschäftigt.

